

Untersuchungen zur Effektivität der Strahlentherapie  
beim Karzinom der Cervix uteri  
unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts

Dissertation  
Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sandra Kalb  
geboren am 13.07.1977 in Friedrichroda**

## **Gutachter**

1. PD Dr. med. Füller
2. Prof. Dr. med. Schneider
3. PD Dr. med. Klötzer

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 03.11.2003

## Abkürzungsverzeichnis

a.-p.	anterior-posterior
Abb.	Abbildung
AL	Afterloadingtherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Ca	Karzinom
CIN	Cervicale intraepitheliale Neoplasie
CR	Komplette Remission
CT	Computertomogramm
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G	Grading
harnabl.	harnableitend
HDR	High-dose-rate
HIV	High immunodeficiency virus
HPV	Humane Papillomaviren
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
LDR	Low-dose-rate
LK	Lymphknoten
LR	Lokalrezidiv
LWK	Lendenwirbelkörper
MRT	Magnetresonanztomogramm
MTS	Metastasen
NC	Keine Veränderung/Stillstand
o.g.	oben genannt
OP	Operation
p.-a.	posterior-anterior
PE	Probeexzision
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom

perc.	perkutan
PR	Partielle Remission
PD	Tumorprogredienz
rel.	relativ
Tab.	Tabelle
TD	Toleranzdosis
undiff.	Undifferenziert
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
2-D	zweidimensional
3-D	dreidimensional
5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜLR	5-Jahres-Überlebensrate

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>2 Einleitung: Das Karzinom der Cervix uteri</b>	<b>8</b>
2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Zervixkarzinoms	8
2.2 Klinisches Bild	10
2.3 Diagnostik	10
2.4 Histologische Einteilung	12
2.5 Stadieneinteilung	13
2.6 Metastasierung und Rezidive	14
2.7 Therapie	15
<b>3 Grundlagen und Technik einer Strahlentherapie beim Zervixkarzinom</b>	<b>17</b>
3.1 Methodik	17
3.1.1 Biologische und technische Grundlagen	17
3.1.2 Strahlentherapiearten	19
3.2 Indikation und Durchführung	20
3.2.1 Indikation	20
3.2.2 Therapieplanung und Bestrahlungstechnik	21
3.2.3 Durchführung der Bestrahlung	25
3.3 Prognose bei alleiniger Radio- bzw. Radiochemotherapie	26
3.3.1 5-Jahres-Überlebensraten/Rezidive	26
3.3.2 Nebenwirkungen und Spätfolgen	28
3.4 Nachsorge	30
<b>4 Ziele der Arbeit</b>	<b>32</b>
<b>5 Material und Methode</b>	<b>33</b>
5.1 Datenerhebung	33
5.2 Statistische Methode	34
5.3 Patientengut	35
5.3.1 Altersverteilung	35
5.3.2 Stadienverteilung	36
5.3.3 Lymphogene und hämatogene Metastasierung bei Diagnosestellung	37

5.3.4	Histologie und Grading	38
5.3.5	Bestrahlungsplanung und Therapie	40
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>42</b>
6.1	Anamnestische Daten	42
6.2	Allgemeine Überlebensraten	44
6.2.1	Ereignisdefinierte Überlebensraten am Gesamtkrankengut	44
6.2.2	Alters- und stadiengetrennte Überlebensraten	46
6.2.3	Überlebensraten und Grading	47
6.2.4	Überlebensraten und Rezidive	48
6.3	Therapieabhängige Überlebensraten	48
6.3.1	Überlebensraten und Remissionsgrad	48
6.3.2	Therapiegetrennte Überlebensraten	50
6.3.3	Überlebensraten nach eingestrahlter Dosis	51
6.3.4	Cox-Regression	55
6.4	Allgemeine Rezidivanalyse	56
6.4.1	Klassifikation und Verteilung	56
6.4.2	Allgemeine Rezidivfreiheit	58
6.4.3	Stadien- und altersgetrennte Rezidivfreiheit	59
6.4.4	Rezidivfreiheit und Grading	60
6.5	Therapieabhängige Rezidivanalyse	61
6.5.1	Therapiegetrennte Rezidivfreiheiten	61
6.5.2	Rezidivfreiheiten nach eingestrahlter Dosis	63
6.6	Rezidivfreie Überlebensraten	64
6.6.1	Ereignisdefinierte rezidivfreie Überlebensraten	64
6.6.2	Grading-, stadien- und altersgetrennte rezidivfreie Überlebensraten	65
6.6.3	Therapiegetrennte rezidivfreie Überlebensraten	67
6.7	Nebenwirkungen und Spätfolgen unter Berücksichtigung der Bestrahlungstechnik	69
6.7.1	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	69
6.7.2	Allgemeine Spätfolgen der Strahlentherapie	72
6.7.3	Therapiegetrennte Spätfolgen	74
6.7.4	Spätfolgenrate nach eingestrahlter Dosis	78
6.7.5	Belastungsmessung an Harnblase und Rektum	80

<b>7 Diskussion</b>	<b>82</b>
7.1 Patientengut und Anamnestische Daten	82
7.2 Überlebensraten	84
7.3 Rezidivraten	91
7.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen	94
7.5 Ausblick	98
<b>8 Schlussfolgerungen</b>	<b>99</b>
<b>9 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>101</b>
<b>10 Tabellenverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>11 Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>12 Anhang</b>	<b>118</b>
12.1 Erhebungsbogen	118
13.2 Fragebogen zur Tumornachsorge	120
Danksagung	122
Lebenslauf	123
Ehrenwörtliche Erklärung	124

# 1 Zusammenfassung

Das Karzinom der Cervix uteri gehört zu den häufigsten Tumoren der Frau. In Deutschland liegt die Inzidenzrate bei 15/100.000 Frauen pro Jahr. Die in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende Inzidenzabnahme wird hauptsächlich auf eine verbesserte Frühdiagnostik zurückgeführt. Das Zervixkarzinom kann derzeit mit guten Ergebnissen mittels operativen, radio- und chemotherapeutischen Techniken behandelt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Krankheitsverläufe von 192 Patientinnen, die aufgrund eines Karzinoms der Cervix uteri mit einer primären Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Die Ermittlung der Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten und der nachfolgende Vergleich mit der aktuellen Literatur stellen den Hauptteil dieser Arbeit dar. Besonderes Augenmerk wurde auf den Vergleich der o.g. Parameter bezüglich des technischen Fortschrittes in der Bestrahlungsplanungstechnik, zweidimensionale vs. dreidimensionale Bestrahlungsplanung, gelegt. Als statistische Mittel dienten das Schätzverfahren nach Kaplan-Meier und die Regressionsanalyse nach Cox.

Das Patientengut wies ein Durchschnittsdiagnosealter von 63,6 Jahren (23 bis 89 Jahre) auf. Es waren Patienten aller FIGO-Stadien (I bis IV) involviert. Das Gros des Patientengutes befand sich im Stadium II (31,8 %) und III (45,8%). Histopathologisch lag zu 82 % ein Plattenepithelkarzinom und zu 8 % ein Adenokarzinom vor. Bei mehr als 75 % der Patientinnen führten vaginale Blutungen zur Diagnose Zervixkarzinom. 85 % der Patientinnen zeigen eine Anamnesedauer kleiner gleich 6 Monaten.

Die 5-JÜLR im Gesamtkrankengut lag bei 31,3 %. Bei alleiniger Berücksichtigung der am Tumorgeschehen verstorbenen Patientinnen beträgt die 5-JÜLR 46 %. Patientinnen mit einem Diagnosealter kleiner gleich 55 Jahre haben signifikant niedrigere Überlebensraten als 55- bis 75- jährige. Je fortgeschrittener das Tumorstadium, desto niedriger liegen die Überlebensraten (FIGO-I: 82,8 %, II: 48 %, III: 32,1 %). Die ein Rezidivgeschehen aufweisenden Patientinnen haben signifikant niedrigere 5-JÜLR als Patientinnen ohne Rezidivgeschehen (19,8 % vs. 60,8 %). Eine Tele-Brachytherapie weist signifikant höhere 5-JÜLR als eine alleinige Teletherapie auf (52,3 % vs. 17,4 %). Dabei zeigt die Afterloadingbehandlung durch das Erzielen hoher Strahlendosen direkt am Tumorgewebe den höchsten Anteil am Überlebensvorteil. Bezüglich der unterschiedlichen Bestrahlungsplanungstechnik (zweidimensional vs. dreidimensional) zeigt sich wider Erwarten ein leichter Überlebensvorteil der Patientinnen mit einer zweidimensional



geplanten Strahlentherapie (48,4 % vs. 36,3 %). Hierfür ist die Ursache vor allem in den niedrigen Fallzahlen und den unterschiedlichen Gruppenkonstellationen zu suchen.

Bei 54 Patientinnen trat in der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv auf. Den Hauptanteil (39 %) stellen die Lokalrezidive gefolgt von Fernmetastasen (26 %) dar. Die Rezidivfreiheiten sinken mit fortgeschrittenem Tumorstadium, zunehmendem Malignitätsgrad und niedrigerem Diagnosealter. Bei einer Tele-Brachytherapie liegen die Rezidivfreiheiten der dreidimensional geplanten Patientinnen höher als die, der zweidimensional geplanten (62,9 % vs. 58,1 %).

Die Analyse der Nebenwirkungen und Spätfolgen bildet einen weiteren Schwerpunkt. Laut Definition spricht man von Nebenwirkungen, wenn diese in einem Zeitraum bis zu 90 Tagen nach beendeter Strahlentherapie auftreten. Hautveränderungen (Erytheme, Epitheliolysen, Nekrosen) konnten bei 41,7 % der Patientinnen beobachtet werden. 57,3 % berichteten über Diarrhoe, 19,3 % über Erbrechen. Bei 37,5 % konnten Harnabflussstörungen festgestellt werden. 16,7 % berichteten über vaginale Blutungen und 24,5 % über vaginalen Fluor. Spätfolgen stehen ebenfalls im Zusammenhang mit der vorangegangenen Radiotherapie, beginnend nach einer Zeitdauer von 90 Tagen. Bei 40,3 % der Patientinnen traten vaginale Spätfolgen im Sinne von Verklebungen, Stenosen und Verkürzungen auf. Harnabflussstörungen traten bei 26 % der Patientinnen, Obstipation und Diarrhoe bei 19,3 % auf. 23,2 % berichteten über eine Schmerzsymptomatik. Fistelbildungen zwischen Vagina, Rektum und Harnblase wurden bei 5 % der Patientinnen beobachtet.

Bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung zeigen sich deutlich niedrigere Spätfolgenraten bezüglich Vagina, Gastrointestinal- und Harntrakt als bei der zweidimensionalen Bestrahlungsplanung. Bezüglich des Therapieregimes zeigt eine Tele-Brachytherapie höhere Nebenwirkungsraten als eine alleinige Teletherapie indes bei erhöhter Überlebensrate. Der Vergleich der Belastungsmessungen an Harnblase und Rektum bei Patientinnen mit und ohne Spätfolgen an diesen Organen zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend kann abgeleitet werden, dass der Einsatz der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung vor allem hinsichtlich der erniedrigten Nebenwirkungsrate und der damit verbesserten Lebensqualität der Patientinnen einen Fortschritt in der Radiotherapie des Zervixkarzinoms darstellt.

## **2 Einleitung: Das Karzinom der Cervix uteri**

### **2.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Das Zervixkarzinom nimmt auch im neuen Jahrtausend weiterhin eine beachtliche Stellung auf dem sich einer rasanten Entwicklung unterziehendem Gebiet der Onkologie ein.

Es ist neben dem Endometriumkarzinom das häufigste Genitalkarzinom und nach Mamma-, kolorektalem Karzinom, Endometrium-, Bronchial- und Ovarialkarzinom der sechsthäufigste maligne Tumor der Frau (Meerpohl, 1999).

Die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei etwa 15/100.000 Frauen pro Jahr. Sie variiert weltweit zwischen 5/100.000 (Spanien) und 48/100.000 (Kolumbien) Frauen pro Jahr (Muir et al., 1987). Jährlich erkranken weltweit etwa 500.000 Frauen am Zervixkarzinom, wobei die Mehrzahl dieser Frauen in den Ländern der 3. Welt lebt. In den letzten Jahren konnte in den Industrienationen eine Abnahme der Inzidenzraten des Zervixkarzinoms beobachtet werden. Dies wird vorwiegend auf die enorm verbesserte Frühdiagnostik (regelmäßige Vorsorge- und Screening-Programme, die vor allem von der jüngeren Bevölkerungsschicht in erhöhtem Maße in Anspruch genommen werden) zurückgeführt. In Deutschland unterziehen sich circa 50 % der Frauen einer zytologischen Krebsvorsorge (Schneider, 2002).

Vermehrt beobachtet werden hingegen invasive Vorstufen (Baltzer et al., 2000). Daten aus Österreich zeigen, dass die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen der Altersgruppe 21 bis 30 Jahre von 1985 bis 1989 im Vergleich zu 1980 bis 1984 signifikant um das vierfache zugenommen hat. Der Anteil der Stadium-I-Fälle ist von 23 % (1950/54) auf 38 % (1982/86) und regional auf 49 % (1990/93) angestiegen (Pettersson, 1994).

Betrachtet man die Altersverteilung des Zervixkarzinoms, zeigt sich ein erster kleinerer Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren und der Hauptgipfel zwischen 60 und 64 Jahren (Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 2002).

Hinsichtlich der Stadienverteilung dominieren in den jüngeren Altersklassen die Vor- und Frühstadien, während in den älteren Jahrgängen mehr Spätstadien zu finden sind (Bender, 2001).

Diverse epidemiologische Studien zeigen, dass eine frühe Kohabitarche, hohe Promiskuität bzw. ein Partner mit vielen Sexualpartnerinnen, schlechte Genitalhygiene, niedriger sozioökonomischer Status, religiöse Verhaltensmuster (Zirkumzision z.B. in der jüdischen Bevölkerung), Immunsuppression, HIV-Infektion, Gonorrhö, Nikotinabusus und die

Einnahme oraler Kontrazeptiva Risikofaktoren für ein vermehrtes und früheres Auftreten eines Zervixkarzinoms darstellen (Brinton et al., 1987; Brinton, 1992; Pfeiderer, 2000; Schneider et al., 2001).

Neben diesen exogenen Faktoren spielt die virale Genese eine entscheidende Rolle.

Neben der Herpes Simplex-Infektion (HSV 2) kommt vor allem der Infektion durch Humane Papillomaviren (HPV) eine besondere Bedeutung zu (Baltzer, 1999). Etwa 100 Fallkontrollstudien berichten über eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV-16-DNA und dem Vorkommen von invasiven Zervixkarzinomen und dessen Vorstufen (IARC Monograph, 1995). Weiterhin wurden die HPV-Typen 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 als Karzinogene beschrieben und als High-Risk-Typen bezeichnet. Eine HPV-Infektion muss als notwendige Ursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms angesehen werden, da in bis zu 99,7 % aller Zervixkarzinomgewebe, die mit der sensitiven PCR-Amplifikation untersucht wurden, HPV-DNA nachgewiesen werden konnte (Schneider et al., 2001). Dessen ungeachtet wird das Wissen um die virale Genese anogenitaler Neoplasien bisher noch nicht für die primäre und sekundäre Prävention dieser Erkrankungen eingesetzt (Schneider et al., 1999). Zur Zeit laufen erste Impfstudien mit experimentellen HPV-Vakzinen (virusähnliche Partikel (VPL)). Diese wurden zum Teil schon mit konstruktiven Ergebnissen abgeschlossen (Schneider et al., 2001).

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Zervixkarzinompatientinnen unabhängig der Therapie beträgt insgesamt 64 % (Batzler et al., 1997). Hingegen werden in den frühen Stadien deutlich höhere Überlebensraten erreicht. Laut 22. Band des Annual Reports von 1994 betragen die 5-Jahres-Überlebensraten im FIGO-Stadium I 85 %, im Stadium II 66 %, im Stadium III 39 % und 11 % im Stadium IV. Die nichtinvasiven Vorstufen zeigen Überlebensraten von nahezu 100 % (Bender et al., 2001). Tab.1 zeigt die stadienbezogenen 5-Jahres-Überlebensraten bei alleiniger Operation (Burghardt et al., 1993) im Vergleich zur primären Strahlentherapie (modifiziert nach Höckel und Knappstein, 1996).

Tab.1: Vergleich der 5-JÜLR zwischen alleiniger Operation und primärer Radiotherapie

FIGO-Stadium	5-JÜLR: Alleinige OP	5-JÜLR: Primäre Radiatio
Ib	87 %	84 %
IIa	71 %	74 %
IIb	69 %	62 %
III		34 %
IV		27 %

## **2.2 Klinisches Bild**

Typischer Entstehungsort der Neoplasien der Cervix uteri ist der Bereich der Transformationszone zwischen dem nicht verhornenden Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix. Sie weist eine erhöhte zelluläre Aktivität in Form von vermehrten Mitosen und verschiedenster Zellreifungs- und Zelldifferierungsprozesse auf und zeigt eine hohe Sensibilität für die o.g. Humanen Papillomaviren (HPV).

In den verschiedenen Lebensaltern einer Frau verschiebt sich die Transformationszone. Bei jüngeren Frauen liegt diese Zone physiologischerweise an der Portiooberfläche. Bei älteren Frauen ist sie überwiegend endozervikal lokalisiert (Baltzer, 1999). Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms sind meist symptomlos. Ein infiltrierend wachsendes Karzinom wird oftmals erst dann makroskopisch sichtbar, wenn es einen knolligen Tumor bildet und an seiner Oberfläche zerfällt. Symptome dabei stellen zyklusunabhängige (Metrorrhagien) bzw. postmenopausale vaginale Blutungen, Kontaktblutungen (beim Geschlechtsverkehr, bei der vaginalen Untersuchung) und fötider fleischfarbener vaginaler Fluor dar. Durch die Infiltration der Zervixwand kann das Karzinom bimanuell tastbar werden. Spätsymptome weisen auf einen weit ausgeprägten Tumorprozess der Cervix uteri hin. Häufige Anzeichen stellen progrediente Harnstauung und Pyelonephritis bei Kompression und Infiltration des Ureters, Dys- und Hämaturie sowie Diarrhoe und rektale Blutabgänge bei Tumoreinbruch in Harnblase und/oder Rektum, Stauungserscheinungen in den Beinen durch Kompression der großen Beckengefäße sowie Schmerzen in der Becken- und Kreuzbeinregion durch Invasion der Nervenplexus dar (Pfleiderer, 2000). Nach dem klinischen Bild unterscheidet man zwei Wachstumsformen:

1. exophytisch (blumenkohlartiges Wachstum)
2. endophytisch (Einwachsen in Zervixwand und Auftreibung des Gebärmutterhalses)

## **2.3 Diagnostik**

Eine Besonderheit beim Zervixkarzinom ist die nahezu obligate Entstehung über gut definierte Vorstufen, die sich als Zellveränderungen innerhalb der nichtverhornenden Epidermis präsentieren und als Cervikale Intraepitheliale Neoplasien (CIN) bezeichnet werden (Bender et al., 2001). Bei diesen Ausreifungsstörungen des Epithels wird zwischen

leichter (CIN I), mäßiger (CIN II) und schwerer Dysplasie bzw. dem Carcinoma in situ (CIN III) unterschieden.

Diese Epithelotypen an Portio und Zervix im Sinne von Vor- und Frühstadien werden mittels zytologischer und kolposkopischer Untersuchung diagnostiziert (Baltzer, 1999).

Die gewonnenen Zellabstriche von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal erfahren nach Fixierung und Färbung eine mikroskopische Beurteilung. Der zytologische Befund basiert auf dem Schema nach Papanicolaou (Tab.2).

Tab.2: Zytologischer Befund, Papanicolaou (Pap) und vermuteter histologischer Befund (Pfleiderer et al., 2000)

Pap	zytologischer Befund	vermuteter histologischer Befund
I	unauffälliges Zellbild	
II	entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- u. Parakeratosezellen	
III	schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, keine sichere Unterscheidung zwischen maligne und benigne	
III D	Dyskariosen in Superfizial- und Intermediärzellen deuten auf eine Dysplasie leichten bis mäßigen Grades hin	CIN I, II
IV a	Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten	CIN II, III
IV b	Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten beginnende Invasion nicht auszuschließen	CIN III, (Carcinoma in situ), invasives Karzinom nicht auszuschließen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren	invasives Karzinom

Mittels o.g. Schema wird das vorliegende Zellbild beschrieben, eine zytologische Diagnose erstellt und bei pathologischen Befunden unter Beachtung des zu erwartenden histologischen Bildes eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Suspekte zytologische Befunde (Pap III nach entsprechender antientzündlicher und/oder Östrogentherapie, persistierender Pap IIID-, Pap IVa-, Pap IVb-, Pap V-Befund) und/oder kolposkopische Befunde im Sinne einer positiven Essigsäure- oder Schiller`schen Jodprobe verpflichten zu einer histologischen Abklärung. Hierfür kommen die folgenden Gewebeentnahmetechniken in Frage: Knipsbiopsie, Probeexzision, endozervikale Abrasio sowie die diagnostische Konisation zur entgültigen Festlegung der Art und Ausdehnung der Neoplasie.

## **2.4 Histologische Einteilung**

Die histologischen Diagnosen stützen sich auf ausreichend gewonnenes Biopsiematerial mittels der o.g. Verfahren.

Einen hohen Prozentsatz (< 77 %) stellen die Plattenepithelkarzinome dar, welche sich nochmals in verhornende, nicht verhornende sowie groß- und kleinzellige Karzinome unterteilen (Schwartz and Weiss, 1986; Baltzer, 1999; Schmoll et al., 1999). Dabei überwiegen die nichtverhornenden Plattenepithelkarzinome.

Das Adenokarzinom tritt bei etwa 8 % bis 20 % der Zervixkarzinompatientinnen auf und findet seinen Ursprung im Zylinderepithel der Endozervix und ihren schleimproduzierenden Drüsen (Maaßen und Baltzer, 1991; Schwartz and Weiss, 1986). Der Anteil der Adenokarzinome hat sich in den letzten Jahren erhöht (Ylinen et al., 1985). Die Abgrenzung eines Endometriumkarzinoms kann hierbei zu Schwierigkeiten führen, da bei Adenokarzinomen das Corpus uteri häufig mit befallen ist.

Etwa 5 % der Zervixkarzinome sind Misch- und Sonderformen (Adenoid-zystisches Karzinom, Sarkome, Lymphome, basaloidzellförmige Karzinome).

Entsprechend der zellulären Reifung (histopathologisches Grading, Malignitätsgrad) wird zwischen unreifen (G3), mittelreifen (G2) und ausgereiften (G1) Karzinomen unterschieden (Bender et al., 2001).

## 2.5 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach Übereinkunft der FIGO (1988 und 1994) „klinisch-diagnostisch“ durch den Spiegel- und Tastbefund des untersuchenden Gynäkologen. Es werden die Ausdehnung in Vagina, Parametrien bzw. Rektum und Harnblase festgelegt (Tab.3). Zur Ergänzung dieses Stagings dienen i.v.-Pyelogramm, Sonographie (vaginal, transrektal), Zystoskopie, Rektoskopie, Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen, Computertomogramm des Abdomens, eine Kernspintomografie des Beckens sowie eventuelle chirurgische Maßnahmen beispielsweise in Form von multiplen Biopsien aus tumorsuspekten Lymphknoten (Pleiderer, 1999).

Tab.3: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO 1994 und TNM-Klassifikation (Pfleiderer et al., 2000)

FIGO-Stadium			TNM-Stadium	Beschreibung
0			Tis	Carcinoma in situ. Gesamtes Epithel ist atypisch verändert, jedoch keine Stromainvasion.
I			T1	Begrenzung auf die Zervix
	Ia		T1a	Präklinisches ausschließlich mikroskopisch diagnostiziertes mikroinvasives Karzinom
		Ia1	T1a1	Minimale Stromainvasion von kleiner gleich 3 mm Tiefe und kleiner gleich 7 mm in horizontaler Ausdehnung
		Ia2	T1a2	Stromainvasion von 3 bis 5 mm Tiefe und kleiner gleich 7 mm in horizontaler Ausdehnung (Mikrokarzinom)
	Ib		T1b	Makroinvasives Karzinom
		Ib1	T1b1	Tumordurchmesser kleiner gleich 4 cm
		Ib2	T1b2	Tumordurchmesser größer gleich 4 cm
II			T2	Überschreitung der Zervix, kein Erreichen von Beckenwand und/oder unteres Vaginaldrittel
	IIa		T2a	Befall der oberen 2/3 der Vagina, Parametrium frei

	IIb		T2b	Befall der oberen 2/3 der Vagina, Parametrium infiltriert, Beckenwand frei
III			T3	Tumorausdehnung bis zur Beckenwand und/oder bis ins untere Vaginaldrittel
	IIIa		T3a	Befall des distalen Vaginaldrittels, Parametrium frei
	IIIb		T3b	Tumorausdehnung bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose und/oder stumme Niere und/oder Ureterstenose, Befall der Vagina, regionäre Lymphknotenmetastasen
	IVa		T4	Infiltration der Schleimhaut von Rektum und/oder Harnblase und/oder Überschreitung der Grenzen des kleinen Beckens per continuitatem
	IVb		M1	Fernmetastasen außerhalb des kleinen Beckens

Zusätzlich zu o.g. gynäkologischer Untersuchung erfolgt eine allgemeine klinische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Abdomen, Becken und der Supraklavikularregion.

Für das Zervixkarzinom wurde ebenfalls eine TNM-Klassifikation entwickelt, die jedoch im klinischen Alltag kaum Anwendung findet (Tab.3).

Die prätherapeutische Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms ist trotz modernster diagnostischer Methoden ganz entscheidend von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig. Das vor Therapiebeginn festgelegte klinische Stadium darf unter keinen Umständen durch intra- und postoperative Befunde geändert werden. Es ermöglicht einen Vergleich der Therapieergebnisse.

## 2.6 Metastasierung und Rezidive

Die Lymphdrainage des Zervixkarzinoms erfolgt über die Lymphknoten des parametranen Gewebes, der Fossa obturatoria, entlang der A. und V. iliaca interna, externa und communis bis in die paraaortalen und allenfalls bis in die supraklavikulären Lymphknotenstationen. In ihnen können sich primär bei Diagnosestellung als auch sekundär nach Therapie Metastasen finden. Mit zunehmendem Tumorstadium steigt die Frequenz der lymphogenen Metastasierung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten



(Tab.4) (Burghardt, 1993). Mittels einer Staginglaparotomie mit histologischer Sicherung von paraaortalen Lymphknoten kann eine Beteiligung dieser Lymphknotenregion exakt beurteilt werden.

Hämatogene Fernmetastasen sind selten und vor allem in Leber, Lunge, dem knöchernen Skelett und im Gehirn zu suchen. Nach Carlson finden sich 36,3 % der Fernmetastasen in der Lunge, 16,3 % im Skelett, 7,2 % im Abdomen sowie 10 % in anderen Organen (Carlson, 1967). Lokale Rezidive treten mit einem höheren Prozentsatz auf. Man unterscheidet zwischen zentralen Rezidiven (Tumor in kleinen Becken) und den Beckenwandrezidiven.

Tab.4: Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung modifiziert nach Burghardt et al., 1993

FIGO-Stadium	Pelvine LK in %	Paraaortale LK in %
IB	19	5,3
IIA	28	17,4
IIB	32	
III	51	31,0

## 2.7 Therapie

Nach der Diagnose eines Zervixkarzinoms kommen stadienspezifisch verschiedene Therapiemodalitäten zur Anwendung. Operation, Radio- und Chemotherapie sind die Pfeiler der onkologischen Therapie dieses Karzinoms. Prätherapeutisch muss interdisziplinär von Gynäkologen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Anästhesisten anhand der o.g. Untersuchungsbefunde die Entscheidung über eine adäquate Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften gefällt werden (Wulf und Flentje, 1998).

Laut den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 2002) werden folgende Therapiemodalitäten stadienabhängig empfohlen:

In den Vorstadien (CIN III und Carcinoma in situ) und den mikroinvasiven Karzinomen (FIGO-Stadium Ia1 und Ia2) stellt die Konisation die adäquate Therapieform dar. In diesen Stadien kann nach abgeschlossener Familienplanung ebenfalls eine einfache

Hysterektomie (Klasse I nach Piver) mit Entfernung der Cervix uteri sowie einer minimalen Entfernung der Parametrien und einer schmalen Scheidenmanschette durchgeführt werden. Die radikale Trachelektomie stellt bei jungen Patientinnen mit Erhaltung der Fertilität eine Alternative dar. Hierbei wird die Cervix uteri subtotal (2/3 des Gebärmutterhalses) mit der Hälfte des anhängenden Parametriums entfernt (Schneider et al., 1996; Kimmig et al., 2001).

Die Therapie invasiver Zervixkarzinome ab dem FIGO-Stadium Ib erfolgt aufgrund des ansteigenden Tumorbefalles des Parametriums durch eine erweiterte Radikaloperation. Im FIGO-Stadium Ib finden sich in 16,1 %, im Stadium IIa in 25 % und im Stadium IIb in 31,9 % der Fälle Karzinomzellen im Parametrium. Bei einer einfachen Hysterektomie würden karzinompositive Befunde im lateralen Parametrium belassen und Ausgangspunkt eines Beckenwandrezidivs sein (Heilmann und Kreienberg, 2001).

Die erweiterte Radikaloperation nach Wertheim-Meigs umfasst die Resektion des Uterus und des gesamten Parametriums bis zur Beckenwand ausgehend vom abdominalen oder vaginalen Zugang (Kreienberg, 1999).

Vor der radikalen Hysterektomie wird von nahezu allen Operateuren eine pelvine Lymphknotenentfernung gefordert (Hirsch et al. 1995). Die systematische Lymphadenektomie beinhaltet die Resektion sämtlicher Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Beckengefäße (Iliakalgefäße bis zum Bereich der V. u. A. obturatoria und zum Beckenboden) (Pfleiderer, 1999). Nicht bewiesen ist der therapeutische Nutzen einer paraaortalen Lymphonodektomie. Laut Friedberg zeigen mit dieser Methode behandelte Fälle überraschend gute 5-Jahres-Überlebensraten (Friedberg, 1998).

Die primäre Strahlentherapie stellt in Europa ab dem FIGO-Stadium III die Therapie der Wahl dar, währenddessen sie in den USA schon im FIGO-Stadium IIb bevorzugt angewandt wird. Selbst im FIGO-Stadium IV, bei der Überschreitung der Grenzen des kleinen Beckens, werden mittels primärer Radiatio noch gute palliative, gelegentlich auch kurative Erfolge verzeichnet. Die Strahlentherapie kann in den einzelnen Stadien allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht oder zusätzlich postoperativ durchgeführt werden (Möbus et al., 2001). Eine detaillierte Darstellung von Methoden und Techniken der Strahlentherapie erfolgt im anschließenden Kapitel.

### 3 Grundlagen und Techniken einer Strahlentherapie beim Zervixkarzinom

#### 3.1 Methodik

##### 3.1.1 Biologische und technische Grundlagen

Bei der Radiotherapie menschlicher Tumoren kommt ionisierende Strahlung zur Anwendung. Diese kann durch radioaktiven Zerfall eines Nuklids oder als Bremsstrahlung in einem Beschleuniger (Photonen) erzeugt werden.

Der radioaktive Zerfall bestimmter Isotope, beispielsweise Iridium-192 oder Kobalt-60, welche in der heutigen Strahlentherapie vornehmlich Anwendung finden, liefert eine zeitliche und gleichförmige Strahlung, die sogenannte Gammastrahlung.

Bremsstrahlung wird in einem Linearbeschleuniger (Abb.1) durch das Abbremsen von Elektronen mit hoher Energie erzeugt. Die dabei entstandenen hochenergetischen Linearbeschleuniger-Photonen besitzen ein breites Spektrum von Quantenenergie (5 bis 42 MeV). In der derzeitigen Strahlentherapie werden Energien zwischen 6 und 15 MeV bevorzugt (Dunst und Hänsgen, 2001).



Abb.1: Linearbeschleuniger zur perkutanen Bestrahlung

Bei der Anwendung der o.g. Strahlungen sind einige Grundsätze zu berücksichtigen:

Tiefendosiskurven der einzelnen Strahlenarten geben die Dosisleistung in den verschiedenen Gewebetiefen an. Während Gammastrahlen ihr Dosismaximum in 5 mm Tiefe haben, liegt es bei den Photonen je nach Energie in 2 bis 5 cm Tiefe. Vor allem durch Absorption und aufgrund des Abstandsquadratgesetzes fällt die Dosis in der Tiefe steil ab. Diesen Effekt macht man sich bei der Schonung der Risikoorgane zunutze (Baltzer et al., 2000).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen am Tumorgewebe im Vergleich zum gesunden Gewebe werden durch Holthusen beschrieben. Es wird dargestellt, dass die „Heilungsrate“ umso höher ist, desto weiter die Dosis-Wirkungs-Kurve vom Tumorgewebe von der Dosis-Nebenwirkungs-Kurve des gesunden Gewebes entfernt liegt (hohe therapeutische Breite).

Im Umkehrschluss nimmt die „Heilungsrate“ ab, wenn für die Tumorvernichtung solche Strahlendosen notwendig sind, die zu einer Toleranzüberschreitung des gesunden Gewebes führen (Holthusen, 1936).

Jede Strahlenbehandlung basiert auf einer Fraktionierung der beabsichtigten Gesamtdosis. Diese ist notwendig, um die Reoxigenierung von hypoxischen strahlenresistenteren Tumorzellen zu ermöglichen und die Rate der Nebenwirkungen und Spätfolgen am gesunden Gewebe so gering wie möglich zu halten (Scherer und Sack, 1989).

Zellbiologisch tritt nach einer Strahlenexposition bei bestimmten Zellen der Zelltod ein. In den einzelnen Zellzyklusphasen verändert sich die Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Zellen. Während sie in der Mitose- und G<sub>2</sub>-Phase eine hohe Strahlenempfindlichkeit zeigen, steigt im Laufe der S-Phase die Strahlenresistenz stark an.

Bei jeder Strahlenbehandlung werden zunächst die Tumorzellen zerstört, die eine gute Sauerstoffversorgung aufweisen. Durch Abbau und Abtransport untergegangener Zellen kommt es zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung der vorher kapillarfernen, hypoxischen Tumorzellen (Reoxigenierung) und zur Erhöhung der Strahlensensibilität. Gleichzeitig erfolgt eine Aktivierung von sich in Ruhephase befindenden Tumorzellen, da eine Zerstörung der Tumorzellen durch die Radiotherapie nur in den o.g. aktiven Phasen des Zellzyklus möglich ist. Dieser Vorgang wird als Redistribution bezeichnet.

Zwischen den einzelnen Fraktionen erholen sich die Zellen vom subletalen bzw. potentiell letalen Strahlenschaden durch die Reparatur von Zellmolekülen (Repopulierung). Aufgrund dieses Erholungseffektes muss die Gesamtstrahlendosis erhöht werden, damit die Tumorzellen mit der gleichen Sicherheit zerstört werden, wie bei einer alleinigen Einzeldosisgabe. Gesunde Gewebe erholen sich vom subletalen Strahlenschaden besser als

Tumorgewebe. Bei der zeitlichen Dosisverteilung muss folglich auf die nachstehenden Faktoren besonders geachtet werden:

1. Die Gesamtdosis bestimmt die Wahrscheinlichkeit der Tumorzellzerstörung.
2. Die Höhe der Einzeldosis bestimmt die Häufigkeit und das Ausmaß von Nebenwirkungen und Spätfolgen der gesunden Gewebe.
3. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Fraktionen bestimmt die Reoxigenierung, die Redistribution und die Repopulierung.

### *3.1.2 Strahlentherapiearten*

Die Strahlentherapie beim Zervixkarzinom basiert auf zwei Säulen - auf der externen, perkutanen Strahlenapplikation (Teletherapie) und der intrakavitären Strahlenapplikation (Brachy-, Afterloadingtherapie).

Bei einer perkutanen Bestrahlung oder Teletherapie befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers in einem festgelegten Abstand zum Patienten, dem sogenannten Fokus-Haut-Abstand. Sie erfolgt über individuelle Strahlenfelder und zielt vor allem auf die Beseitigung bzw. die Prophylaxe von parametranen und lymphogenen Absiedelungen des Tumors ab. Die Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung sollte zwischen 45 und 50 Gy betragen. Gegenwärtig nutzt man dazu ultraharte Bremsstrahlung (Photonen) oder Telekobaltstrahlung mit allerdings schlechterer Eindringcharakteristik. Bei beiden Strahlenarten gleichen sich die Rezidiv- und Überlebensraten (Holcomb et al., 2001).

Bei der Brachy- oder Kontakttherapie befindet sich die Strahlenquelle innerhalb des Körpers - beim Zervixkarzinoms je nach FIGO-Stadium intrazervikal bzw. bei Einbezug der Vagina zusätzlich intravaginal.

Nach Dilatation des Zervikalkanals wird zunächst ein leerer Applikator in die Cervix uteri und/oder Vagina eingeführt und fixiert. Diese Applikatoren werden vor jeder Bestrahlung mit den radioaktiven Nukliden - heute vorwiegend Iridium (Ir-192), aber auch Cäsium (Cs-137) und Kobalt (Co-60) - computergesteuert beschickt. Aufgrund der nachträglichen Beladung erhielt das Verfahren die Bezeichnung Afterloading- oder Nachladeverfahren. Durch dieses System wird eine Strahlenbelastung der Personals weitestgehend vermieden. Hauptanliegen der Brachytherapie ist es, eine möglichst hohe Dosis im tumortragenden Teil der Cervix uteri zu erzielen ohne unverhältnismäßig hohe Belastung der Risikoorgane

des Beckens, der Harnblase und des Darmes (Scherer und Sack, 1989; Baltzer, 2000). Ein Afterloadinggerät zeigt die Abb.4.



Abb.4: Afterloadinggerät

## **3.2 Indikation und Durchführung**

### *3.2.1 Indikation*

In der Strahlentherapie unterscheidet man zwischen einem primär kurativen und palliativen Ansatz. Angestrebtes Ziel der kurativen Strahlentherapie ist die komplette Remission des Tumors. Eine palliative Radiatio bei weit fortgeschrittenen Tumoren beabsichtigt für sich die Verbesserung der Lebensqualität der Karzinompatientin durch Linderung der tumorbedingten Symptomaten (beispielsweise Blutstillung).

Die Strahlentherapie des Zervixkarzinoms kann als primäre Therapie (alleinige Strahlentherapie), postoperativ oder in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt werden. Eine primäre Radiatio wird in Deutschland laut den Kurzgefassten interdisziplinären Leitlinien ab dem FIGO-Stadium III empfohlen (Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 2002). Die Kombination aus o.g. Tele- und Brachytherapie stellt im Rahmen einer primären Strahlentherapie unter kurativem Gesichtspunkt die

wichtigste Methode dar. Eine alleinige primäre perkutane Radiatio ist indiziert, wenn die lokalen Verhältnisse eine Brachytherapie verbieten und bei der Patientin Inoperabilität besteht. Gleichmaßen kann bei sehr frühen Tumorstadien (keine Erwartung von parametranen und lymphogenen Absiedelungen - FIGO-Stadium Ia) oder mit palliativer Zielsetzung (beispielsweise zur Blutstillung) eine Brachytherapie allein verabreicht werden. Die Kombination einer primären Radiotherapie mit einer Chemotherapie erlangte in den letzten Jahren eine besondere Bedeutung. Verwendete Chemotherapeutika stellen vorrangig Cisplatin, 5-Fluorouracil, Mitomycin und Ifosfamid dar (Möbus, 2001). Eine Therapieform stellt die wöchentliche Cisplatingabe in einer Dosierung von 40 mg/m<sup>2</sup> KOF (insgesamt 6 Zyklen) parallel zur perkutanen Bestrahlung dar (Preiß et al., 2002). Die Kombination aus Cisplatin und 5-Fluorouracil bzw. Ifosfamid erwies sich gegenüber einer Cisplatinmonotherapie als nicht überlegen (Omura et al., 1997; Rose et al., 1999). Einen Cisplatin gleichwertigen Effekt zeigt Mitomycin in einer Dosierung von 15 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. in Woche 1 und 6 (Roberts et al., 2000).

Eine postoperative Radiotherapie ist bei verbliebenen makroskopischen (R2-Resektion) oder mikroskopischen Tumorresten (R1-Resektion), Resektion ohne ausreichenden Sicherheitsabstand, intraoperativ nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen oder in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Tumors (bulky disease) indiziert.

### *3.2.2 Therapieplanung und Bestrahlungstechnik*

Nach der Indikationsstellung mit der Definition des Therapiezieles sowie der Aufklärung der Patientin hinsichtlich von Indikation, Durchführung, Komplikationen und Verhaltensweisen bei einer Radiotherapie wird die Bestrahlung vom Strahlentherapeuten für die Patientin individuell geplant. Der Strahlentherapeut legt Zielvolumen und deren Bestrahlungsdosen unter Berücksichtigung der angrenzenden, zu schonenden gesunden Gewebe fest.

Es werden drei Zielvolumina unterschieden: Das Zielvolumen 1. Ordnung umfasst den Primärtumor mit einer Sicherheitszone. Es wird in der Regel mit der Brachytherapie behandelt. Das Zielvolumen 2. Ordnung umfasst das Becken mit Uterus, oberem Vaginaldrittel, Parametrien und pelvinen Lymphknoten und wird vor allem durch die Teletherapie abgedeckt. Die paraaortalen Lymphknoten werden als Zielvolumen 3. Ordnung definiert und bei speziellen Indikationen gleichfalls mittels perkutaner

Strahlentherapie behandelt (Sack und Thesen, 1993). Ziel einer kombinierten Strahlentherapie in Form einer Hochvolt-Tele-Brachytherapie ist die Applikation hoher Dosen im Bereich des Primärtumors und erforderlicher Dosen im Bereich des regionären Lymphabflusses (Zielvolumenkonzept nach Gauwerky).

Heutzutage erfolgt in den modernen Strahlentherapiezentren die Bestrahlungsplanung mittels dreidimensionaler Verfahren (3D-Verfahren). Als Planungsgrundlage dient ein sogenanntes Planungscomputertomogramm. Dieses wird unter analogen Lagerungsbedingungen wie bei der anschließenden Bestrahlung, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme bestimmter Fixationshilfen und unter Registrierung des gesamten Körperquerschnittes erstellt. Die Informationen des Planungscomputertomogramms werden online in den Planungsrechner eingelesen und die Dosisverteilungen im Bestrahlungsgebiet unter verschiedenen Bedingungen errechnet. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung sorgt dafür, dass die tumortragenden Bereiche die exakt verordnete Dosis erhalten. Sie soll im Maximum höchstens 105-110 % der Referenzdosis betragen. Die 90-%-Isodose sollte das Zielvolumen umschließen (Bonner Manual, 11/2001).

Die Applikation der perkutanen Strahlung erfolgt über spezielle Strahlenfeldtechniken. Es wird dabei grundsätzlich zwischen Steh- und Bewegungsfeldern unterschieden. Bei der Stehfeldbestrahlung sind üblicherweise zwei gegenüberliegende Felder (Gegenfeldbestrahlung, kollimierte a.-p./p.-a. Feldanordnung) ausreichend, die speziell bei adipösen Patientinnen noch durch zwei senkrecht dazu stehende seitliche Felder (Boxtechnik, Vier-Feld-Technik) ergänzt werden können. Beispiele für Isodosenpläne bei einer perkutanen Radiatio über Stehfelder zeigen die Abb. 2 und 3.

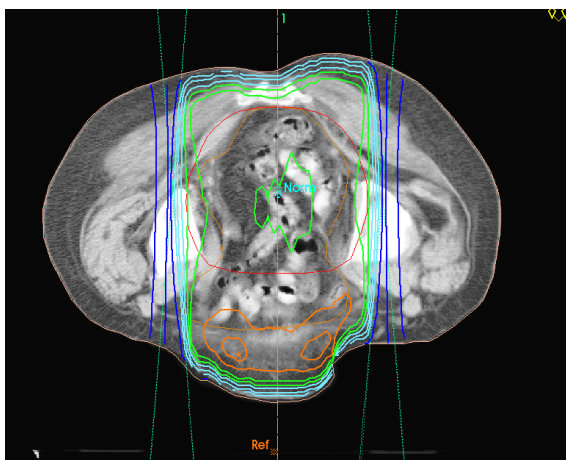


Abb.2: Isodosenplan einer perkutanen Radiatio über opponierende Gegenfelder

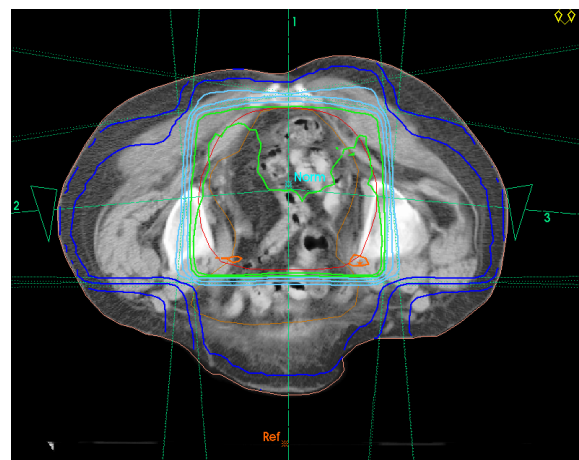


Abb.3: Isodosenplan einer perkutanen Radiatio über Mehrfeldtechnik (4-Felder)



Stehfelder, die gerätebedingt im Isozentrum bis zu einer Seitenlänge von 40 cm möglich sind, erlauben es, sowohl den Primärtumor als auch das gesamte Lymphabflussgebiet in einem Bestrahlungsfeld zu vereinen. Dies birgt den Vorteil, dass eine gleichmäßige und homogene Dosis im Zielvolumen erzielt wird und Über- und Unterdosierungen vermieden werden können (Scherer und Sack, 1989).

Eine weitere Möglichkeit der perkutanen Verabreichung von Gamma- und Bremsstrahlen besteht in der Bewegungsbestrahlung, speziell der sogenannten Pendelbestrahlung. Dabei bewegt sich der Strahlerkopf kontinuierlich je nach eingestelltem Bestrahlungswinkel um den Patienten (Richter und Feyerabend, 1996).

In Bezug auf die Anatomie des Patienten stellen sich die Feldgrenzen für eine perkutane Beckenbestrahlung folgendermaßen dar: Die kraniale Feldgrenze bildet die Aortengabel in Höhe LWK4/LWK5, die kaudale Grenze wird an der Unterkante des Foramen obturatorium (Sitzbeinunterkante) aufgrund der Miterfassung der Obturatorlymphknoten gewählt. Die Iliakalgefäße sollten vom Strahlengang ebenfalls voll erfasst werden. Insofern kommen die seitlichen Feldgrenzen 1,5 cm lateral der Linea terminalis zum Liegen. Im Falle einer Infiltration der Vagina muss diese in ihrer Gesamtheit bis zum Introitus vaginae eingeschlossen werden (Bonner Manual, 11/2001). Zu berücksichtigen ist, dass sich an den Bestrahlungsgeräten häufig nur rechteckige Felder einstellen lassen und die Feldgrenzen zuweilen größer als die definierten Zielvolumina sind. Um die Mitbestrahlung von gesundem Gewebe bzw. Überdosierungen in bestimmten Bereichen (beispielsweise dem Zielvolumen 1. Ordnung) zu vermeiden und Risikoorgane wie Harnblase und Dünndarm zu schonen, werden Absorber (Individual- und Standardabsorber) oder gegenwärtig auch sogenannte Multi-Leaf-Kollimatoren zur Ausblockung und Formgebung des Strahlenfeldes in den Strahlengang eingebracht.

Eine besondere Bedeutung im Rahmen der Strahlentherapie erlangt die Dosisverteilung. Es muss die exakte Einzel- und Gesamtdosis in jedem Punkt bekannt sein. In den Beschleunigern sind sogenannte Ausgleichsfilter eingebaut, welche eine gleichmäßige Dosisverteilung im gesamten Bestrahlungsfeld ermöglichen. Mittels Keilfilter (dreiecksförmiger Keil), die quellenah in das Strahlenfeld eingebracht werden, können die Dosisverteilungen innerhalb eines Feldes zusätzlich modifiziert und schräge Körperoberflächen ausgeglichen werden.

Im Dosierungsplan sind die vorgesehene Gesamtdosis, Einzeldosen und deren zeitliche Abfolge sowie die errechneten Dosisverteilungen in den Risikoorganen festgelegt. Beim

Zervixkarzinom werden perkutane Dosen von 45 bis 60 Gy unter Gabe von Einzeldosen zwischen 1,5 und 2 Gy an fünf Tagen der Woche verabreicht.

Die o.g. errechneten und gewählten Bestrahlungsbedingungen werden nach der Planungsphase an einem Therapiesimulator dargestellt und kontrolliert (Simulation). Danach werden die perkutanen Bestrahlungsfelder auf der Haut der Patientin angezeichnet. Anschließend erfolgt die Einstellung der im Rechnerplan bestimmten Strahleneintrittsfelder am eigentlichen Bestrahlungsgerät. Unter Durchleuchtung wird die Kongruenz von Zielvolumina und Tumorausdehnung geprüft – Anfertigung der sogenannten Verifikationsaufnahmen.

Die Dosisspezifikation einer Afterloadingtherapie gestaltet sich weit schwieriger als bei einer Teletherapie. Ursache hierfür ist der steile Dosisabfall von der Strahlenquelle. Die Dosisangabe nach der Manchester Technik bezieht sich vor allem auf den Referenzpunkt A, welcher sich 2 cm lateral vom zentralen Uteruskanal und 2 cm kranial der Mukosamembran des lateralen Fornix befindet (ICRU 38). Die sogenannte A- Linie ist die Parallele 2 cm lateral des Zervikalkanals (Vahrson, 1988). Zusätzlich wurde ein Punkt B definiert, der 5 cm lateral der Mittellinie und ebenfalls 2 cm kranial der Mukosamembran des lateralen Fornix liegt. Beide Referenzpunkte geben indes weder die Dosis im Tumor noch die Dosis in den Risikoorganen, Rektum und Harnblase, wieder. Aus diesem Grunde fordert die ICRU 38 bei jeder Strahlenapplikation die Dosismessung in diesen Organen mittels Sondentechnik. Einzelne Studien zeigten, dass die Messungen aufgrund der zufälligen Lage der Messsonden in Rektum und Harnblase die tatsächlichen Maximaldosen nur ungenügend widerspiegeln (Schrader et al., 1994). Es sollte daher eine exakte Berechnung der Dosimaxima in Harnblase, Rektum und im Bereich der Ureteren erfolgen. Mit der Afterloadingtechnik wird vor allem der Primärtumor bestrahlt (Zielvolumen 1. Ordnung). Sie kann als Low-dose-rate- (LDR) oder High-dose-rate-Verfahren (HDR) appliziert werden. In Deutschland wird die Afterloadingtherapie mit einer hohen Dosisleistung ( $>12$  Gy/h) und Einzeldosen von 5 bis 7 Gy (im Punkt A), die in sehr kurzer Zeit (7 bis 20 Minuten) verabreicht werden, bevorzugt. In Nordamerika und in anderen europäischen Ländern (z.B. Frankreich) bildet das LDR-Verfahren die Standardtherapie. Die Dosisleistung ist hier um mehr als das Zehnfache erniedrigt und liegt bei 0,4 bis 2 Gy/h. Größtenteils werden 2 bis 3 Applikationen mit einer Einzeldosis von 10 bis 20 Gy im Punkt A verabreicht. Die resultierenden Bestrahlungszeiten liegen bei diesem Verfahren bei 1 bis 2 Tagen pro Fraktion (Dunst und Hänsgen, 2001). Zusammenfassend birgt die HDR-Brachytherapie den Vorteil kurzer Bestrahlungszeiten, der allerdings mit

einer hohen Dosisleistung und dementsprechend einer höheren Belastung der gesunden Gewebe (höhere Nebenwirkungsrate) erkaufte wird (Kucera et al., 2001).

Eine relative Kontraindikation zur Brachytherapie stellen Harnblaseninfiltration und rektovaginale Fisteln dar. Sie erfordern eine höhere Gewichtung der perkutanen Dosis (Dunst and Hänsgen, 2001).

Bei einer Tele-Brachytherapie verabreicht man im Mittel sechs Afterloadingbehandlungen mit einer Einzeldosis zwischen 5 und 7 Gy und erhält eine Gesamtdosis von 30 bis 36 Gy im Referenzpunkt A. Einen Isodosenplan einer Afterloadingbehandlung zeigt Abb.5.

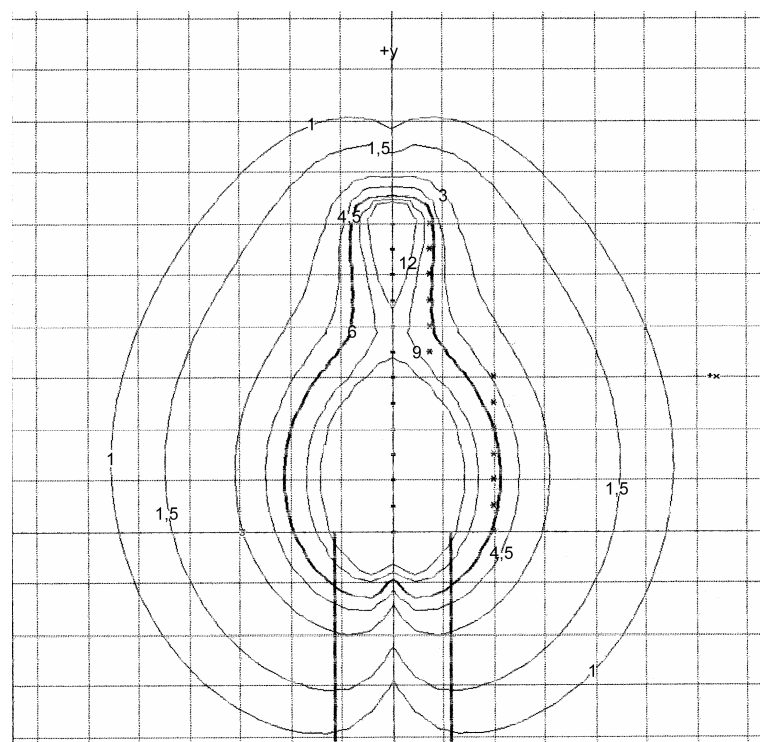


Abb.5: Isodosenplan einer Afterloadingtherapie beim Zervixkarzinom (6 Gy Punkt A)

### 3.2.3 Durchführung der Bestrahlung

Tele- und Brachytherapie können parallel oder nacheinander durchgeführt werden.

Vorteilhaft ist ein später Beginn der Brachytherapie. Durch die perkutane Strahlenanwendung verkleinert sich der Zervixtumor und die Sondierung des Zervikalkanals wird leichter möglich. Aufgrund dieser Tumorregression befinden sich in der folgenden Brachytherapie größere Tumoranteile im Referenzpunkt und die Sauerstoffversorgung der Tumorzellen verbessert sich maßgeblich. Wählt man einen zu

zeitigen Beginn der Brachytherapie, besteht die Eventualität der Unterdosierung peripherer Tumoranteile. Infolgedessen stieg die Gefahr der Entstehung eines Tumorrezidivs.

Die perkutane Bestrahlung erfolgt typischerweise an fünf Tagen der Woche je nach Gesamt- und Einzeldosis über 5 bis 7 Wochen. Zweimal wöchentlich erhält die Patientin die Afterloading-Therapie, welche durch die liegende Zervixhülse und die kurze Applikationszeit im Normalfall nicht in Narkose erfolgen muss (Dunst and Hänsgen, 2001). Mittels der zusätzlichen Gabe von verschiedenen Radiosensitizern kann eine erhöhte Strahlenwirkung der Zellen erzielt werden (Piver et al., 1977). Beispiele hierfür stellen die Chemotherapeutika (Kapitel 3.2.1) und Hydroxyurea (Hreshchyshyn et al., 1979) dar. Die Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit von hypoxischen Tumorzellen wird weiterhin experimentell durch die Bestrahlung unter hyperbarem Sauerstoff (Watson et al., 1978), mit simultaner Hyperthermie-Anwendung (Hornback et al., 1986) oder durch die Gabe von Imidazolderivaten (Mesonidazol, Metronidazol) - sogenannte Hypoxic-cell-Sensitizer - untersucht (Overgaard et al., 1989).

Während der Bestrahlungsserie sollte die Patientin bestimmte Verhaltensregeln einhalten. Dazu gehört vor allem die Schonung der bestrahlten Hautareale, die durch sehr vorsichtige Reinigung mit kühlem Wasser und der alleinigen Pflege mittels Puder erzielt werden kann. Die Bestrahlung selbst ist schmerzlos. Mögliche akute und chronische Nebenwirkungen werden im Kapitel 3.3.2 beschrieben.

### **3.3 Prognose bei alleiniger Radio- bzw. Radiochemotherapie**

#### *3.3.1 5-Jahres-Überlebensraten/Rezidive*

Die Radiotherapie ist eine effektive Behandlungsmethode des invasiven Zervixkarzinoms. Sie ist in den fortgeschrittenen, lokal begrenzten Stadien (IIb bis IVa) der Radikaloperation überlegen und die einzige kurative Therapiemodalität (Dunst und Hänsgen, 2001).

Mehrere klinische Studien belegen, dass die alleinige perkutane Bestrahlung unbefriedigende lokale Tumorkontrollraten im Vergleich zur Tele-Brachytherapie erreicht (Komaki, et al., 1995; Logsdon and Eifel, 1999).

Mit Zunahme der Afterloadingdosis steigen die Heilungsraten. Dies zeigten beispielsweise Logsdon and Eifel, 1999: Die 5-JÜLR der Patientengruppe mit einer Tele-Brachytherapie

beträgt in dieser Studie 45 %, während die 5-JÜLR der Patientengruppe mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie nur 24 % beträgt.

In den frühen noch operablen Stadien (Ib, IIa) zeigen Radikaloperation und Radiotherapie gleichwertige Ergebnisse (Landoni et al., 1997; Chang et al., 2000) (Tab.5).

Tab.5: Vergleich der 5-JÜLR von Radikal-OP und definitiver Radiotherapie in den Stadien Ib und IIa in zwei randomisierten Studien

5-JÜLR	Radikal-OP	Radiotherapie
Landoni et al., 1997	83 % (+ elektive Nachbestrahlung bei Risikofaktoren)	83 %
Chang et al., 2000	70 % (+ Chemotherapie)	61 %

In den lokal fortgeschrittenen inoperablen FIGO-Stadien (IIb-IVa) konnten 5-JÜLR von 55 % bis 60 % im FIGO-Stadium IIb, 45 % bis 50 % im Stadium FIGO-IIIb und 15 % bis 20 % im FIGO-Stadium IVa erzielt werden (Dunst und Hänsen, 2001).

Neusten Studien zufolge muss eine simultane Radiochemotherapie als Behandlung der Wahl gelten, da sie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu signifikant höheren Überlebensraten und zu einem signifikant niedrigeren Auftreten von Lokalrezidiven führt (Tab.6 und 7). Dieser Effekt beruht vor allem auf einer Senkung der Lokalrezidivrate durch die lokale Strahlensensibilisierung.

Tab.6: Vergleich der Überlebensraten Radiochemotherapie vs. Radiotherapie

5-JÜLR	Radiochemotherapie	Radiotherapie
Morris et al., 1999	73 %	58 %
Whitney et al., 1999	61 %	50 %
Keys et al., 1999	72 %	62 %
Rose et al., 1999 (3-JÜLR)	66 %	48 %

Tab.7: Vergleich der Lokalrezidivraten Radiochemotherapie vs. Radiotherapie

Lokalrezidivrate	Radiochemotherapie	Radiotherapie
Morris et al., 1999	19 %	35 %
Whitney et al., 1999	25 %	30 %

Unter histologischem Gesichtspunkt können bei den Plattenepithelkarzinomen sehr günstige Heilungsergebnisse erreicht werden. Bei Adenokarzinomen liegen die Heilungsraten annähernd 10 % niedriger (Pettersson, 1988; Eifel et al., 1990).

Sarkome zeigen gegenüber Plattenepithelkarzinomen in der Regel ein schlechteres Ansprechen auf eine Strahlentherapie (Baltzer, 2000).

### *3.3.2 Nebenwirkungen und Spätfolgen*

Trotz Anwendung modernster Techniken zur Planung und Durchführung verursacht die Strahlentherapie grundsätzlich eine Belastung des gesunden Gewebes und zeigt ihr ihre Grenzen auf. Toleranzdosen stellen dabei die Dosen dar, die nach ihrer Einwirkung eine geringe aber messbare Inzidenz von ernsthaften Komplikationen (kleiner 5 % in 5 Jahren) am gesunden Gewebe aufweisen. Derartige Toleranzdosen differieren zwischen den einzelnen Geweben und Organen beträchtlich. Während beispielsweise an der Niere Toleranzdosen (TD 5/5) von 15 bis 20 Gy, an der Haut von 55 Gy, an Harnblase und Rektum von 60 Gy beobachtet werden, besitzt der Uterus eine Toleranzdosis von über 100 Gy (Richter und Feyerabend, 1996).

Die Rate der therapiebedürftigen Komplikationen beträgt laut Literatur zwischen 0,7 und 8 % (Kucera, 1980; Horiot, 1985; Rotte, 1985; Hammer et al., 1993; Scherer und Sack, 1996; DeVita, 2001).

Bei der Einteilung der Normalgewebsreaktionen werden die klinischen Symptome, deren zeitlicher Verlauf sowie morphologische und physiologische Veränderungen berücksichtigt. Bezüglich des zeitlichen Verlaufes unterscheidet man zwischen akuten Nebenwirkungen, die nach Definition der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) innerhalb der ersten 90 Tage nach Beginn einer Radiotherapie auftreten und chronischen Strahleneffekten, die erst Monate bis Jahre nach einer Strahlenbehandlung zu beobachten sind (Zimmermann et al., 2000). Akute als auch chronische Nebenwirkungen zeigen sich in nahezu jedem Organ. Sie treten oft unabhängig voneinander auf. Zuweilen kann eine akute Strahlenreaktion die Manifestation von chronischen Strahleneffekten beeinflussen. Man bezeichnet diese als konsekutive Strahlenfolgen.

Die akuten Nebenwirkungen treten vor allem an rasch proliferierenden Geweben auf (beispielsweise an Haut und Schleimhäuten), die eine niedrige Toleranzdosis besitzen (Dörr und Trott, 1999). Sie sind durch Reparaturvorgänge vollständig reversibel, können

jedoch die Lebensqualität der Patientinnen oftmals so erheblich beeinträchtigen, dass eine Unterbrechung der Radiotherapie zwingend notwendig wird. Auf diese Weise verlängert sich die Gesamtbehandlungszeit. Zahlreiche Studien beweisen eine daraus resultierende Reduktion der lokalen Tumorkontrolle und der Überlebenszeiten (Fowler and Lindstrom, 1992; Herrmann et al., 1994; Skladowski et al., 1994).

Die akuten Strahleneffekte werden nach den Common Toxicity Criteria (CTC) in fünf Stufen von Grad 0 (keine Nebenwirkungen) bis Grad 4 (lebensbedrohliche Nebenwirkungen) eingeteilt.

Während und nach der Radiotherapie eines Zervixkarzinoms können vor allem an Vagina, Harnblase und dem Gastrointestinaltrakt akute Strahlenfolgen auftreten (Tab.8).

Eine wesentliche Rolle spielen Hautveränderungen, obgleich infolge des Aufbaueffektes, der mittels Linearbeschleunigern und Co-60-Quellen erreicht wird, die maximale Dosis mehrere Millimeter unter der Körperoberfläche liegt. Minimalst kann nach einer Radiatio ein Hauterythem durch die Erweiterung der Kapillaren auftreten. Andererseits kann sich die epidermale Strahlenreaktion in trockenen und seltener in feuchten Hautreaktionen (Epitheliolyse, Blasenbildung), im Extremfall in Ulzerationen und Nekrosen äußern.

Im zeitlichen Verlauf einer Strahlentherapie können auch im peripheren Blutbild entsprechend der Lebens- und Generationszeiten der verschiedenen Zellen Veränderungen in Form von Lymphopenie, Linksverschiebung der Granulozyten und Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie auftreten (Richter und Feyerabend, 1996).

Ein Großteil der Patientinnen berichtet über das Auftreten von Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsinsuffizienz während der Radiotherapie.

Tab.8: Akute Nebenwirkungen an Gastrointestinaltrakt, Harnblase und Vagina

Symptome	Gastrointestinaltrakt	Harnblase	Vagina
	Übelkeit Erbrechen Diarrhoe Obstipation Dünndarmobstruktion	Hämaturie Hämorrhagische Zystitis Polyurie, Dysurie Inkontinenz Harnverhalt Blasenkrämpfe Ureterobstruktionen Fistelbildung	Mukositis

Bei den chronischen Strahlenfolgen müssen die gewebstypischen Parenchymzellen, Endothelzellen und Fibroblasten als Zielzellen angesehen werden. Fibrotische Prozesse in Form von Lumeneinengungen und den damit verbundenen funktionellen Störungen treten ebenfalls in der Vagina (Vaginalverklebungen, –stenosen, vesikovaginale und rektovaginale Fisteln), am Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Obstipation, Ileus, Darmwandulzera) und am harnableitenden System (Ureterstenose, Harnstauung, Schrumpfblase) auf. Sie stellen oftmals für die Patienten eine lebenslange Belastung dar. Aufgrund des Einsatzes moderner Therapieanlagen (Linearbeschleuniger, HDR-Afterloadingtechniken) und der individuellen dreidimensionalen Bestrahlungsplanung konnte die Häufigkeit und die Intensität der Spätschäden deutlich gesenkt werden. Beispielsweise traten nach einer Radiumtherapie bis zu 13 % Fisteln und Stenosen auf. Mittels moderner HDR-Afterloadingtechniken konnte diese Rate auf 1,3 % gesenkt werden (Eifel, 1995; DeVita, 2001).

Darüber hinaus besteht aufgrund der kanzerogenen Wirkung ionisierender Strahlung das Risiko der Induktion von Zweittumoren (z.B. Sarkome, Lymphome, Leukämien).

Zudem intensivieren Kofaktoren beispielsweise eine zusätzliche medikamentöse Therapie (Chemotherapie), chronische Entzündungen, mechanische Überlastungen oder individuelle genetische und somatische Faktoren die Nebenwirkungs- und Spätfolgen.

Bezüglich der Therapie dieser Nebenwirkungen existieren keine einheitlichen Standards. Sie erfolgt symptomatisch nach dem Nebenwirkungsprofil.

### **3.4 Nachsorge**

Nach beendeter Strahlentherapie erfolgt eine Tumornachsorge in festgelegten Intervallen. Die Nachsorgeuntersuchungen sind integrativer Bestandteil der onkologischen Therapie. Sie haben zum einen große Bedeutung bei der Erfassung des Therapieerfolges und der Einschätzung des Remissionsgrades, zum anderen führen sie zu einer frühzeitigen Erfassung einer Tumorprogression, von Rezidiven und Metastasen sowie den o.g. therapiebedingten Nebenwirkungen und Spätfolgen (Dall und Bender, 2000). Weiterhin dienen sie der behandelnden Klinik zur Leistungskontrolle und Qualitätssicherung.

In der Regel finden die Nachsorgeuntersuchungen in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate, nachfolgend alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr in jährlichen Kontrollintervallen statt (Meerpohl, 1999). Sie umfassen eine ausführliche Anamnese, eine allgemeine und



gynäkologische klinische Untersuchung (Spiegeleinstellung), radiologische Untersuchungen (Abdomen-, Thorax-CT, Röntgen-Thorax, Sonografie, evt. Zysto- und Rektoskopie) und Tumormarkerbestimmungen (SCC bei Plattenepithelkarzinomen bei primär erhöhtem Blutspiegel). Im Rahmen der Nachsorge sollte neben der physischen auch der psychischen, sozialen und beruflichen Rehabilitation besondere Bedeutung beigemessen werden.

## 4 Ziele der Arbeit

Das invasive Zervixkarzinom ist die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache der Frau. (Parkin et al., 1988). In Deutschland werden pro Jahr circa 7000 Neuerkrankungen und 2000 Todesfälle registriert (Becker et al., 1995; Preiß et al., 2002). Das Karzinom der Cervix uteri nimmt aufgrund dieser hohen Inzidenz- und Mortalitätsraten eine beachtliche Stellung auf dem Gebiet der Onkologie ein. Das invasive Zervixkarzinom stellt vor allem der historischen Entwicklung bedingt eine Domäne der Strahlentherapie dar.

Mittels einer retrospektiven Untersuchung anhand von 192 Patientinnen mit einem Karzinom der Cervix uteri soll die Effektivität einer primären Strahlentherapie dieses Karzinoms am Universitätsklinikum Jena analysiert werden.

Als Vergleichsparameter zur Literatur werden

1. die 5-Jahres-Überlebensraten
2. die Rezidiv- und Metastasenraten
3. die Rate an Therapienebenwirkungen

in Abhängigkeit der verschiedenen prognoserelevanten Parameter

1. FIGO-Stadium
2. Diagnosealter
3. Grading
4. Therapieregime
5. Technik der Bestrahlungsplanung

verwendet.

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Technik der Bestrahlungsplanung (zweidimensionale vs. dreidimensionale Bestrahlungsplanung) sowie auf das strahlentherapeutische Regime (Tele-Brachytherapie vs. alleinige Teletherapie) gelegt.

Der Vergleich der einzelnen Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten mit der aktuellen Literatur zeigt sich als Qualitätskontrolle der eigenen Ergebnisse. Sie dient ferner als Indikator der Qualitätssicherung vor allem im Sinne einer notwendigen Therapiestratifizierung und -optimierung.

## **5 Material und Methode**

### **5.1 Datenerhebung**

Die Krankheitsverläufe von 192 Patientinnen mit einem Karzinom der Cervix uteri wurden retrospektiv beobachtet und analysiert.

Diese Patientinnen unterzogen sich im Zeitraum vom 01.01.1987 bis 31.12.2000 einer primären Radiatio in der Abteilung Strahlentherapie der Radiologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Sie wurden größtenteils aus der hiesigen Universitätsfrauenklinik nach Diagnose des Karzinoms und gemeinsamer Therapieentscheidung durch Gynäkologen und Strahlentherapeuten bzw. von Thüringer Gynäkologen und aus Kliniken des ost- und südthüringer Einzugsgebietes überwiesen.

Mit Hilfe eines Erhebungsbogens (Kapitel 12.1) wurden die für die Untersuchung relevanten Daten (allgemeine und anamnestische Angaben, klinische Befunde, Angaben zur Therapiedurchführung und -ergebnisse) aus den archivierten Krankenblättern retrospektiv erfasst.

Die Nachsorge der strahlentherapierten Patientinnen erfolgte in den verschiedensten Einrichtungen. Teils fand sie in der strahlentherapeutischen Klinik Jena, weiter in der Universitätsfrauenklinik, in den einweisenden auswärtigen Kliniken, beim behandelnden Gynäkologen bzw. beim Hausarzt statt.

Um vollständige Verlaufskontrolldaten bei diesen, außerhalb des Klinikums der FSU Jena, nachgesorgten Patientinnen zu erhalten, wurde ein Fragebogen (Kapitel 12.2) entwickelt und an die o.g. Einrichtungen bzw. behandelnden Ärzte versendet. Er beinhaltete Angaben über mögliche Spätfolgen einer Strahlenbehandlung im Beckenbereich, das Auftreten und die Therapie von Rezidiven und Metastasen, die Überlebenszeit sowie eventuelle Todesursachen.

Die Rücklaufquote der versendeten Fragebögen betrug 79 %.

Durch die weitere Analyse der archivierten Krankenblätter konnten die Nachsorgedaten der in den Polikliniken der Abteilung Strahlentherapie und der Frauenklinik der FSU Jena nachgesorgten Patientinnen erfasst werden.

Die Gesamtbeobachtungszeiten der einzelnen Patientinnen, ausgehend vom Abschluss der primären Radiatio, waren höchst unterschiedlich (maximale Gesamtbeobachtungszeit: 184 Monate, minimale Gesamtbeobachtungszeit: 2 Monate). Bei 11 Patientinnen konnten keine

Verlaufsdaten eruiert werden, bei weiteren 45 sind unvollständige Nachsorgedaten bekannt (Zeitraum von 3 bis 60 Monaten). Dies ist zum einen patientenbedingt, vorzugsweise durch Wohnort- und Arztwechsel sowie durch mangelnde Compliance, zum anderen zeitbedingt. Im Rahmen der politischen Veränderungen in der DDR von 1989 kam es zu weitreichenden Umgestaltungen im Gesundheitssystem. Einige nachsorgende Einrichtungen, Gynäkologen und Hausärzte waren im Zuge dieser Veränderungen nicht mehr auffindbar und die Verlaufsdatenanalyse musste an dieser Stelle eingestellt werden. Diese o.g. Problematik spiegeln die zensierten Fälle in den Überlebens-, Rezidivfreiheits-, und Spätfolgenanalysen wider. Bei ihnen tritt das jeweilige Ereignis in der erfassten Zeitspanne nicht ein. In dieser Arbeit beziehen sich alle Überlebensraten auf das Ereignis Tod am Tumor (Primärtumor, Rezidive, Metastasen). Wurde ein anderes Ereignis in die Analyse aufgenommen, ist dies explizit im Text oder in der abbildungserläuternden Legende angegeben.

## **5.2 Statistische Methoden**

Die gewonnenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Als Grundlage dazu diente das Statistikprogramm SPSS und das Tabellenkalkulationsprogramm Excel.

Zur Auswertung der Überlebensraten, Rezidivfreiheiten und Spätfolgenraten wurde das Schätzverfahren von E. Kaplan und P. Meier (Methode nach Kaplan-Meier) herangezogen. Die Signifikanzwerte wurden mittels Logrank-Test errechnet, das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Kaplan-Meier Methode erlaubt es, die in Kapitel 5.1 näher erläuterten, zensierten Überlebenszeiten sinnvoll in die Überlebensanalyse einzubeziehen. In Bezug auf die Überlebenszeiten muss erwähnt werden, dass bei den Überlebensraten als Anfangsdatum der Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei den Rezidiv-, Nebenwirkungs- und Spätfolgenraten das Enddatum der Strahlentherapie definiert wurden.

Mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox konnte die Beeinflussung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch bestimmte Variablen untersucht werden.

Der Vergleich der an Harnblase und Rektum gemessenen Gesamtbelastungswerte einer Strahlentherapie in Bezug auf das Auftreten von Spätfolgen, wurde mittels Mann-Whitney-U-Test, einem nichtparametrischen Test für zwei unabhängige Stichproben, nachgewiesen und in Boxplots grafisch dargestellt.

## 5.3 Patientengut

### 5.3.1 Altersverteilung

Die vorliegende Untersuchung beinhaltet Patientinnen zwischen 23 und 89 Jahren. Die Abb.6 demonstriert die Verteilung der jeweiligen Altersgruppen am Gesamtkrankengut. Das Gros (> 70 %) der Patientinnen befindet sich zwischen 50 und 79 Jahren. Weniger als 7 % sind jünger als 40 Jahre.

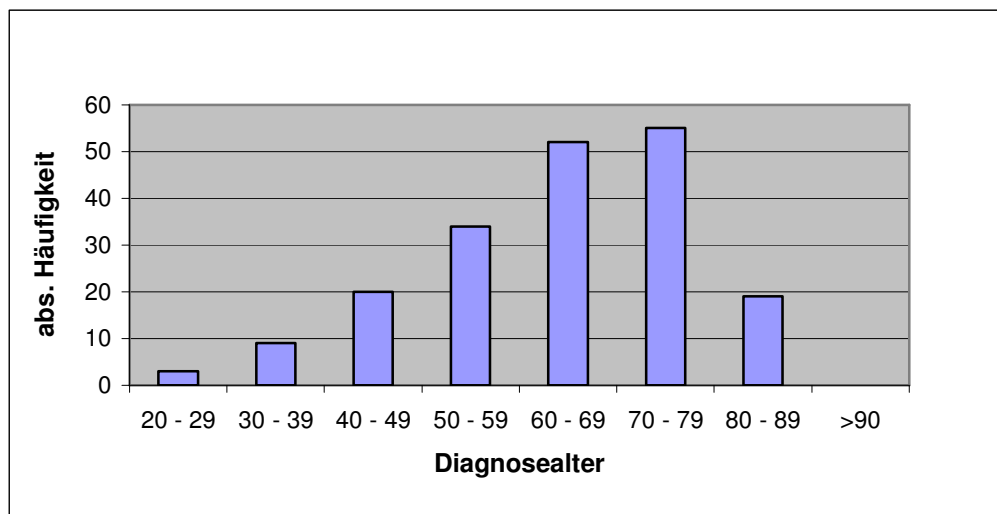


Abb.6: Absolute Häufigkeiten des Diagnosealters

Im Gesamtkrankengut beträgt das Durchschnittsalter 63,6 Jahre. In der Abb.7 werden die Mittelwerte des Diagnosealters in Bezug auf die einzelnen FIGO-Stadien dargestellt.

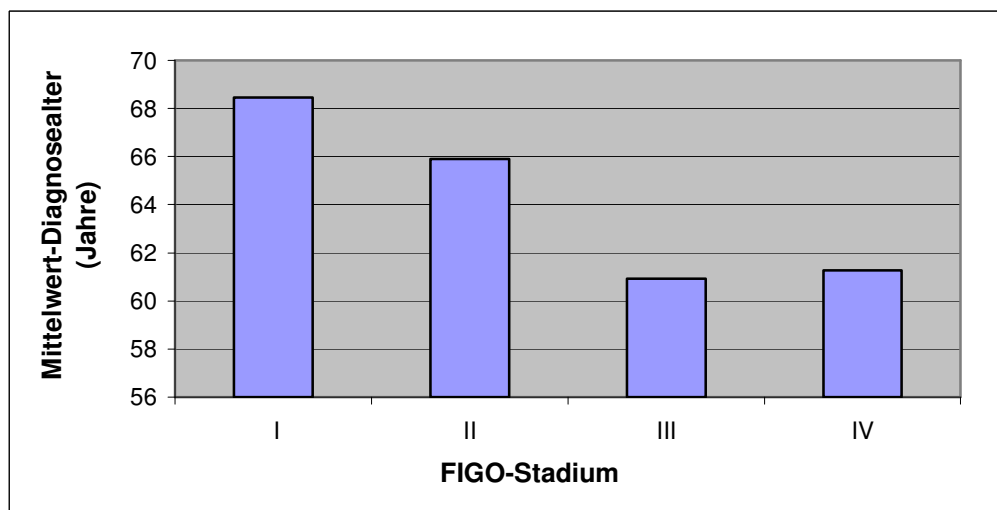


Abb.7: Mittelwerte des Diagnosealters der einzelnen FIGO-Stadien

### 5.3.2 Stadienverteilung

Die Tab.9 zeigt die Stadienverteilung innerhalb der einzelnen Altersgruppen. Die Mehrzahl der Patientinnen jeder Altersgruppe erkrankte an einem Zervixkarzinom FIGO-Stadium II und III. Die FIGO-Stadien I und IV sind in jeder Altersgruppe deutlich weniger vertreten. Die Altersgruppe 30-39 Jahre beinhaltet im Vergleich einen höheren Prozentsatz des prognostisch ungünstigeren FIGO-Stadiums IV. In den anderen Altersklassen ist die Stadienverteilung annähernd gleich verteilt.

Tab.9: Stadienverteilung innerhalb der einzelnen Altersklassen in %

Diagnosealter	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
20-29	33,3	33,3	33,3	0
30-39	0	33,3	44,4	22,2
40-49	5,0	25,0	65,0	5,0
50-59	2,9	32,4	55,9	8,8
60-69	19,2	25,0	48,1	7,7
70-79	23,6	36,4	30,9	9,1
80-89	10,5	47,4	42,1	0

Die folgende Abbildung (Abb.8) zeigt die Stadienverteilung im Gesamtkrankengut. Hieraus ist ersichtlich, dass die FIGO-Stadien I und IV lediglich 23 % des Gesamtkrankengutes ausmachen.

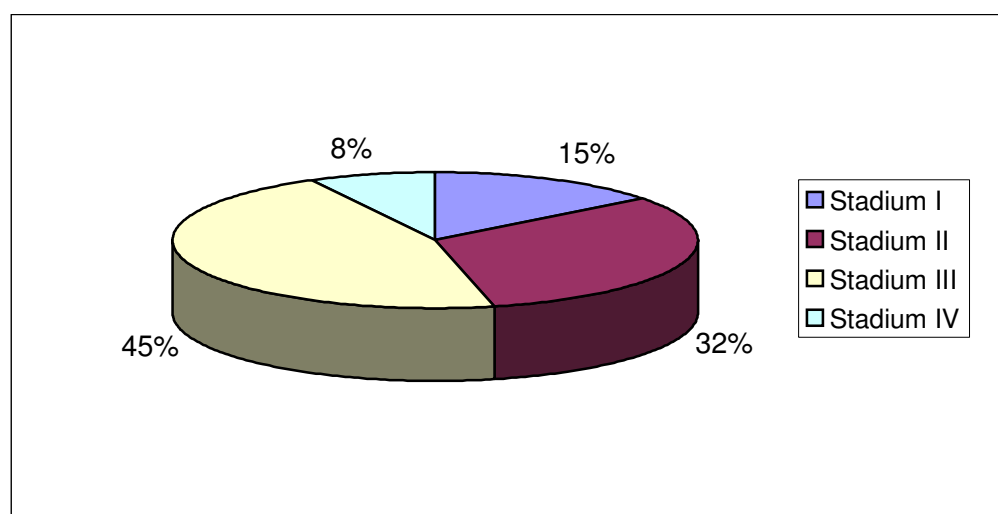


Abb.8: Prozentuale Verteilung der FIGO-Stadien

### 5.3.3 Lymphogene und hämatogene Metastasierung bei Diagnosestellung

Bei insgesamt 29 Patientinnen waren bei Diagnosestellung positive regionale Lymphknoten zu verzeichnen, deren Lokalisation in Tab.10 dargestellt ist.

Tab.10: Lokalisation der regionalen Lymphknoten

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen	Prozentuale Verteilung (%)
iliakale LK	10	34,5
paraaortale LK	6	20,7
Inguinale LK	2	6,9
iliakale u. paraaortale LK	9	31,0
Nicht näher benannt	2	6,9

In Bezug auf die einzelnen Stadien ist aus Abb.9 ersichtlich, dass über 20 % der Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IV positive regionale Lymphknoten aufweisen.

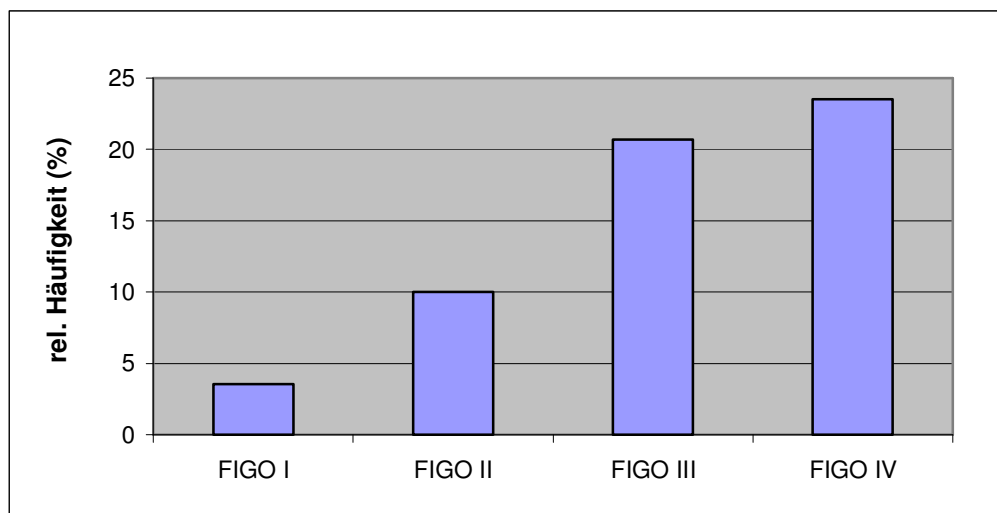


Abb.9: Relative Häufigkeiten der positiven regionalen Lymphknoten der einzelnen FIGO-Stadien

Differenziert nach den Lokalisationen und auf die FIGO-Stadien bezogene positive Lymphknoten sind in der nächsten Abbildung dargestellt (Abb.10).

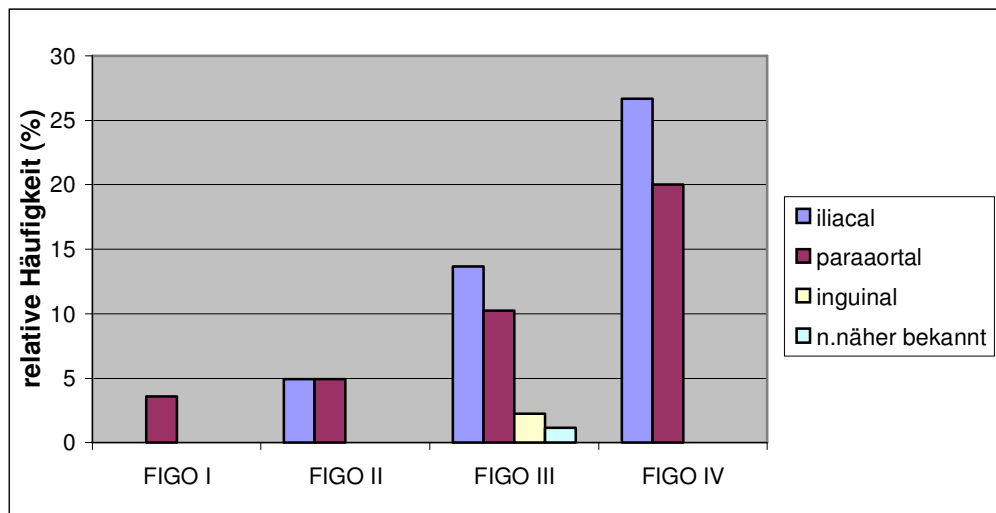


Abb.10: Relative Häufigkeit der differenzierten regionalen positiven Lymphknoten der einzelnen FIGO-Stadien

Bei Diagnosestellung traten bei 3 Patientinnen Fernmetastasen auf. Diese manifestierten sich in hepatischen Metastasen (bei 2 Patientinnen) und bei einer Patientin als Lymphknotenfermetastasen in der Supraklavikularregion.

#### 5.3.4 Histologie und Grading

Eine Übersicht über die Verteilung der histologischen Typen im Gesamtkrankengut gibt Abb.11. 82 % der Patientinnen wiesen ein Plattenepithelkarzinom (PE-Ca) auf. Ein Adenokarzinom wurde bei 6 %, ein Mischtyp bei 3 %, ein undifferenziertes Karzinom bei 2 % und bei 7 % der Patientinnen andere histologische Subtypen (Kapitel 2.4) nachgewiesen.

Die zur histologischen Diagnostik verwendeten Präparate wurden bei über 75 % der Patientinnen aus einer Probeexzision von kolposkopisch auffälligem Gewebe gewonnen. Eine weitere Karzinombestätigung erfolgte durch umfassende diagnostische Verfahren (Abrasionen, Konisationen bzw. Kombination der einzelnen Methoden). Bei einem geringen Prozentsatz (12 %) wurde zusätzlich eine diagnostische Laparotomie mit oder



ohne Lymphonodektomie zum weiteren Staging insbesondere der Lymphknoten durchgeführt.

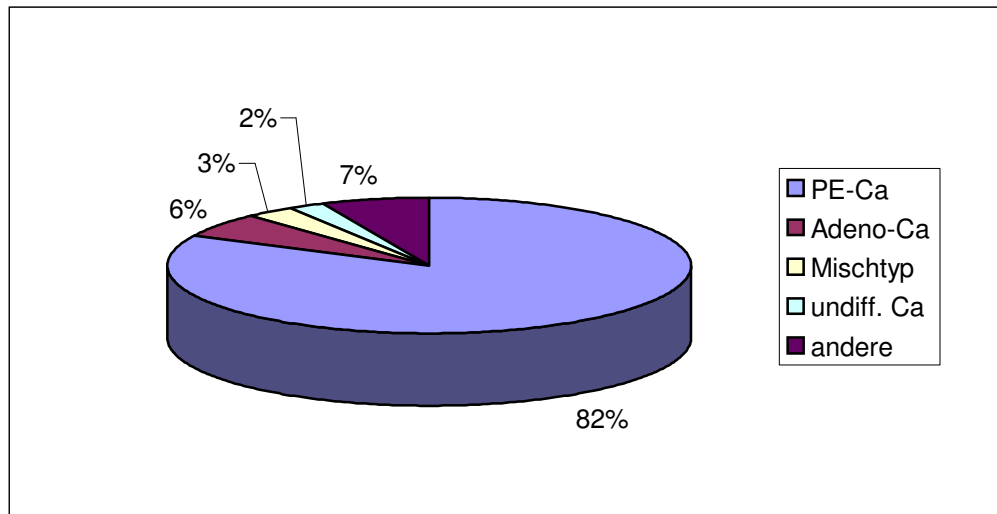


Abb.11: Verteilung der histologischen Typen

Bei 59 % der Patientinnen wurde histologisch das Grading bestimmt. Dabei wurde zur Vereinfachung bei der Angabe von Zwischenstufen der Differenzierungsgrade einheitlich der höhere Differenzierungsgrad angenommen. Aus Abb.12 wird ersichtlich, dass die Differenzierungsgrade 2 und 3 annähernd gleich verteilt sind (25 vs. 30 %). Die Entität G1 ist mit 3 % eher selten vorzufinden.

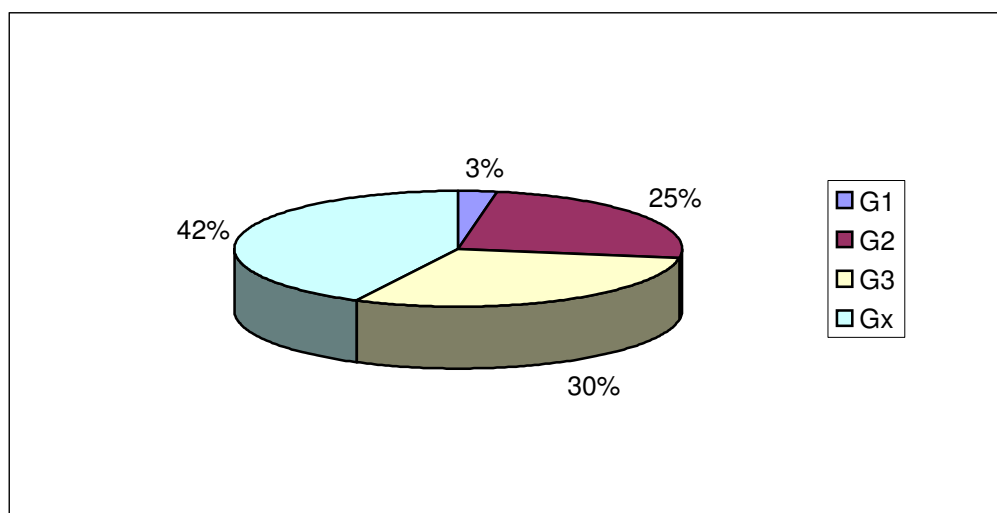


Abb.12: Verteilung der Malignitätsgrade (Grading) im Gesamtkrankengut

Auf die jeweiligen FIGO-Stadien bezogen ist ersichtlich, dass im FIGO-Stadium II und III das Grading annähernd gleich verteilt ist (Abb. 13).

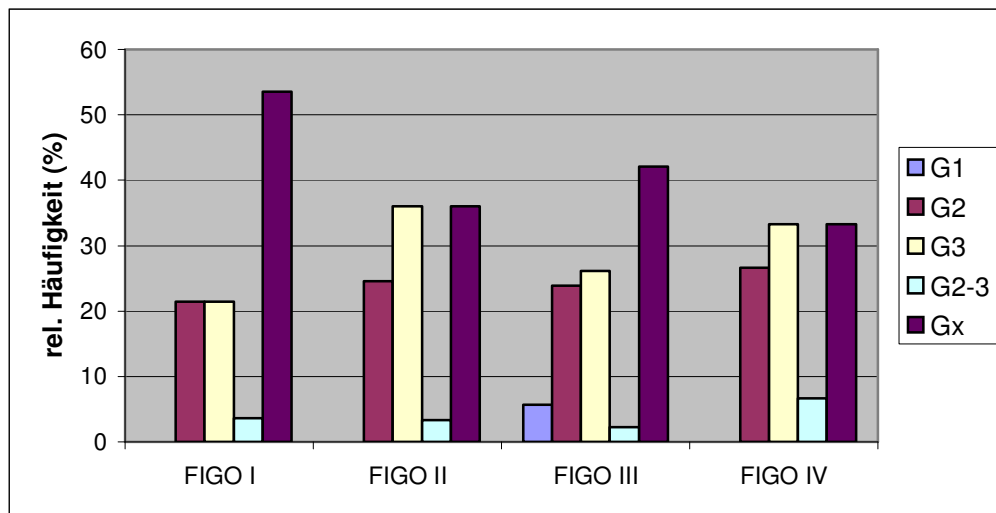


Abb.7: Gradingverteilung der einzelnen FIGO-Stadien

### 5.3.5 Bestrahlungsplanung und Therapie

Die Planung der Strahlentherapie erfolgte durch verschiedene Techniken. Im Februar 1996 wurde die dreidimensionale Bestrahlungsplanung durch ein Gerät der Firma Helax in der Abteilung Strahlentherapie der Radiologischen Klinik der FSU Jena eingeführt. Im Gesamtkrankengut wurden die Strahlentherapien von 45 Patientinnen (23,3 %) mit dem neuen dreidimensionalen Gerät geplant. Bei allen anderen Fällen (147 Patientinnen) erfolgte die Bestrahlungsplanung zweidimensional mittels dem Gerät HP 340.

Alle in die Analyse einbezogenen Patientinnen unterzogen sich einer primären Strahlentherapie. Dabei legte man verschiedene Therapieregime zu Grunde. 154 Patientinnen (80,2 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus perkutaner Bestrahlung und einer Afterloadingtherapie (intrakavitäre Brachytherapie), 32 Patientinnen (16,7 %) eine alleinige perkutane Bestrahlung und 6 Patientinnen (3,1 %) eine alleinige palliative Afterloadingtherapie.

Die perkutane Strahlentherapie erfolgte mittels Bremsstrahlung aus einem Linearbeschleuniger oder Gammastrahlung (Co-60) aus einem Telekobaltgerät. Beim Afterloading wurde das Isotop Iridium (Ir-192) als Strahlenquelle genutzt.

Im Folgenden eine kurze Erläuterung der verabreichten Strahlendosen:

Bei einer Kombinationstherapie wurden perkutan Dosen zwischen 15 und 60 Gy in 10 bis 40 Fraktionen von 1,5, 1,8 oder 2,0 Gy über Gegenfelder, biaxiale Pendelfelder oder über die Boxtechnik (4-Felder) in das Zielvolumen eingestrahlt (Standarddosis unter kurativer Zielsetzung: 45 Gy). Das Zielvolumen umfasste die Tumorregion, das gesamte kleine Becken und die primären Lymphabflussregionen. Die perkutane Therapie fand an fünf Tagen der Woche statt.

Die Afterloadingdosen erstreckten sich zwischen 5 und 50 Gy in jeweiligen Einzelfraktionen von 5, 6, 7 oder 8 Gy (zumeist 6 x 6 Gy) bezogen auf die Linie oder den Punkt A. Die Afterloading-Behandlung fand zumeist am Ende der perkutanen Therapie ein- bis zweimal pro Woche statt.

Bei einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie wurden Dosen zwischen 21 und 60,6 Gy in 14 bis 40 Fraktionen a 1,5 oder 1,8 Gy ebenfalls über Gegenfelder, biaxiale Pendelfelder oder über eine Boxtechnik in das geplante Zielvolumen eingestrahlt. Die Therapie erfolgte ebenfalls an fünf Tagen der Woche. Bei einer alleinigen Afterloadingtherapie, die zumeist zur Blutstillung eines fortgeschrittenen Zervixkarzinoms verabreicht wurde, gleichen sich die Afterloadingdosen mit denen einer Tele-Brachytherapie.

Patientinnen mit nachgewiesenen positiven paraaortalen Lymphknoten erhielten zusätzlich über eine Mehrfeldtechnik eine Dosis von 45 Gy verteilt über 30 Fraktionen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Anamnestische Daten

Die in Abb.14 dargestellten Symptome traten im Gesamtkrankengut auf und führten in der Folge zur Diagnose Zervixkarzinom.

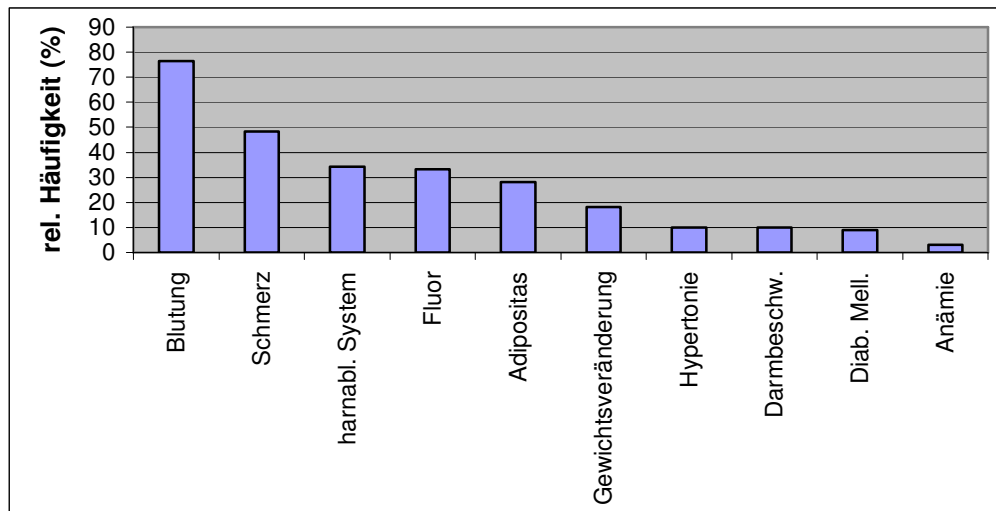


Abb.14: Anamnesesympptome im Gesamtkrankengut

Wie aus der oberen Abbildung ersichtlich traten bei 76,6 % der Patientinnen vaginale Blutungen als erstes diagnoseweisendes Symptom auf. Diese vaginalen Blutungen sind zu 76,9 % postmenopausale Blutungen. Die restlichen 23,1 % beziehen sich auf Blutungsstörungen bei den Patientinnen, die sich noch nicht in der Menopause befinden. Sie gliedern sich in Hypermenorrhoe (8 %), Dauerblutung (4 %), Kontaktblutung (3 %) und Regeltempusstörungen (Metrorrhagien) (7,5 %) auf. Annähernd jede 2. Patientin (48,5 % des Krankengutes) berichtet im Anamnesegespräch über eine Schmerzsymptomatik unterschiedlichster Lokalisation. Hauptlokalisation stellt der Unterbauch (35,5 %), gefolgt von Rücken und Wirbelsäule (17,2 %) dar. Der Bereich der Leiste sowie die Nieren- und Lendenregion sind mit 5,4 % und 7,5 % der Fälle seltener vertreten.

In Bezug auf das harnableitende System taten bei 66 Patientinnen pathologische Verhältnisse auf. Eine nähere Erläuterung wird durch Tab.11 gegeben.

Tab.11: Anamnesesympptome des harnableitenden Systems

	absolute Häufigkeiten	relative Häufigkeiten in %
Harnableitendes System	66	
Harnstau	29	43,9
einseitig	21	31,8
beidseits	8	12,1
Schrumpfniere	3	4,6
Polyurie	11	16,7
Nykturie	8	12,1
andere	15	22,7

Des weiteren wurden die, beim Karzinom des Corpus uteri bekannten Risikofaktoren Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus auf ihr Auftreten im vorliegenden Gesamtkrankengut untersucht. Die relativen Häufigkeiten dokumentiert die folgende Abbildung (Abb. 15).

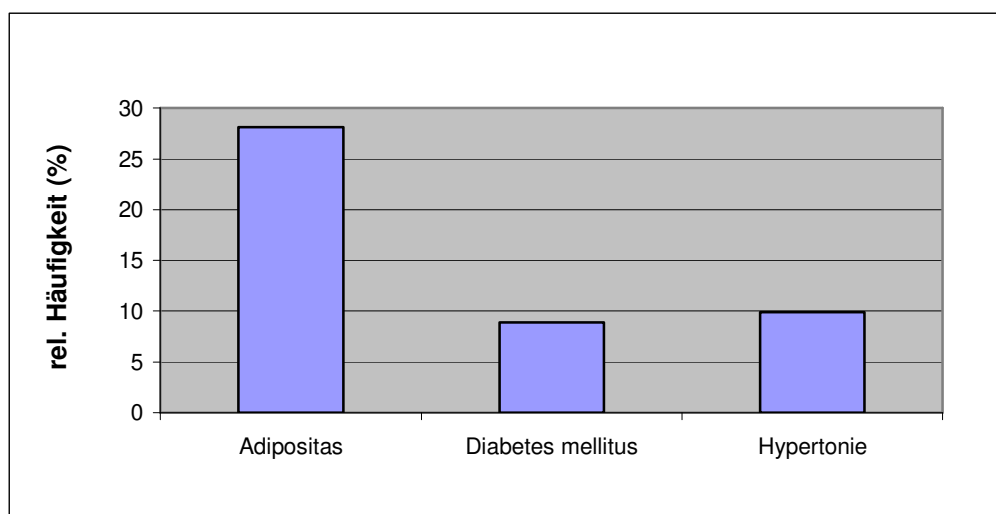


Abb.15: Relative Häufigkeiten der beim Korpuskarzinom bekannten Risikofaktoren

Die Anamnesedauer erstreckt sich über den Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Diagnosezeitpunkt. Diese ist durch die zeitliche Angabe seitens der Patientinnen sehr subjektiv. Aus der Datenrekrutierung ergeben sich die, in Abb.16 demonstrierten, relativen Häufigkeiten. Es ist auffallend, dass 50 % der Patientinnen eine Anamnesedauer kleiner, gleich einem Monat und 85 % der Patientinnen eine Anamnesedauer kleiner, gleich 6 Monate angeben.

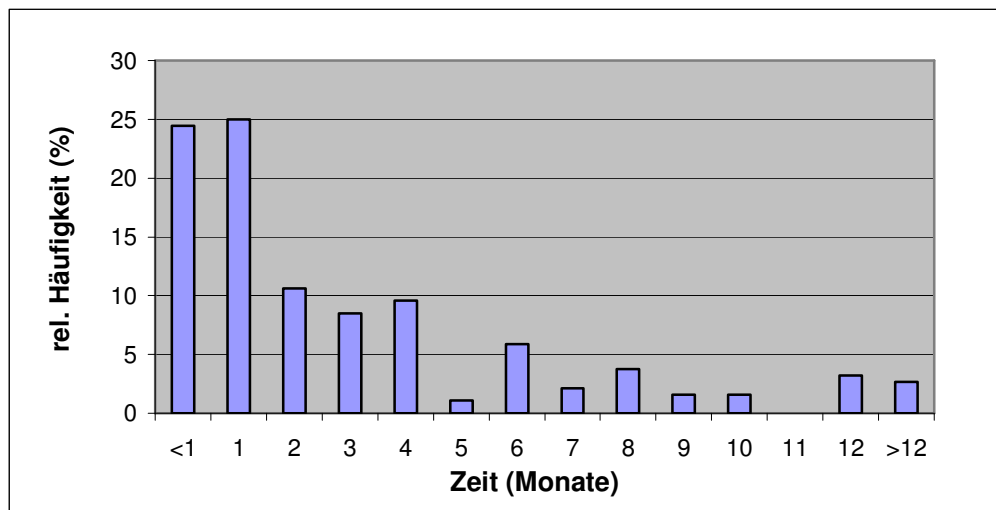


Abb.16: Relative Häufigkeiten der Anamnesedauer

## 6.2 Allgemeine Überlebensraten

### 6.2.1 Ereignisdefinierte Überlebensraten am Gesamtkrankengut

Die folgenden Abbildungen zeigen die Überlebensraten im Gesamtkrankengut. Die Abb.17 erfasst nur diejenigen Patientinnen, die nachweislich am Tumor (Primärtumor, Rezidiv, Metastasen) verstorben sind. In der Abb.18 hingegen werden zusätzlich noch die Patientinnen berücksichtigt, die erwiesenermaßen nicht am Tumor verstorben sind.

Die Überlebensrate mit der Berücksichtigung der tumorbedingten Sterbefälle fällt in den ersten 5 Jahren steil ab. Sie beträgt nach 5 Jahren 46 %.

Bezieht man alle Sterbefälle in die Überlebensanalyse ein, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 31,3 % erreicht.

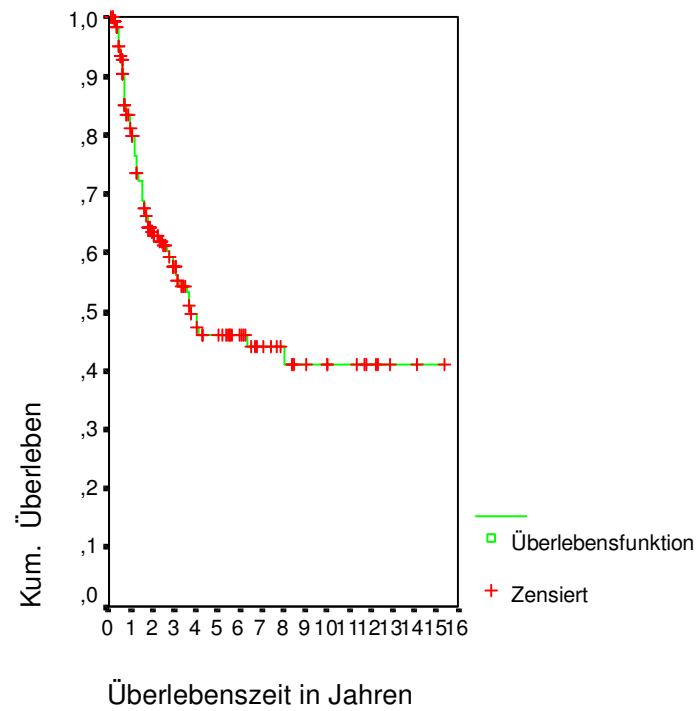


Abb.17: Überlebensrate im Gesamtkrankengut bei Tod am Tumor

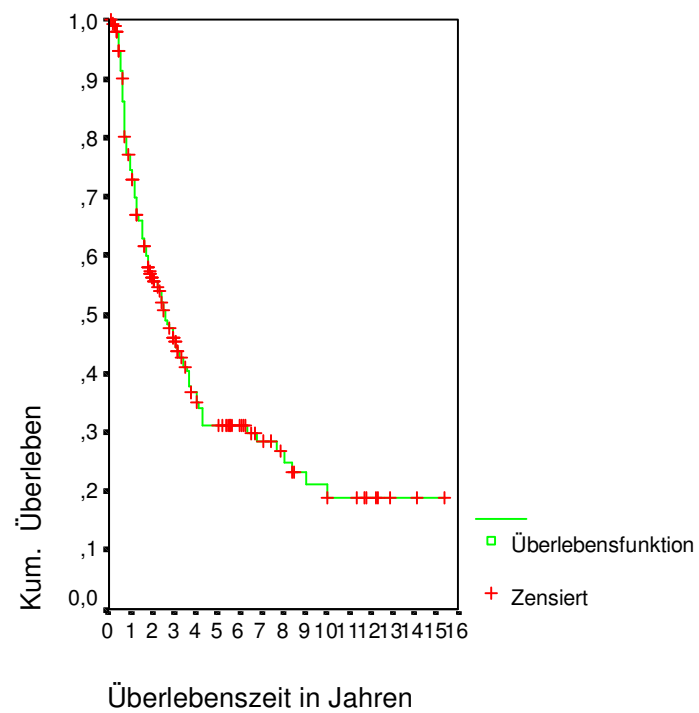


Abb.18: Überlebensrate im Gesamtkrankengut

### 6.2.2 Alters- und stadiengetrennte Überlebensraten

Das Splitten der Patientinnen nach dem Diagnosealter erfolgte in 4 Gruppen nach folgenden Kriterien:

1. kleiner 55 Jahre,
2. größer gleich 55 und kleiner 65 Jahre
3. größer gleich 65 und kleiner 75 Jahre
4. größer gleich 75 Jahre

Dabei waren die Gruppengrößen mit 48, 42, 54 und 48 Patientinnen annähernd homolog. Analysiert man die Überlebensraten nach diesen Kriterien, ist, wie in Tab.12 dargestellt, ein nicht linearer Trend zu verzeichnen. Während die Gruppe der 65- bis 75-jährigen die höchsten Überlebensraten verzeichnet, gefolgt von den 55- bis 65-jährigen und den kleiner 55-jährigen, weist die Gruppe der Patientinnen größer gleich 75 Jahre die niedrigsten Überlebensraten auf. Mittels Logrank-Test konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0308$ ) zwischen diesen Gruppen bestätigt werden.

Tab.12: Überlebensraten nach Diagnosealter

Überlebenszeit	< 55 Jahre	$\geq 55$ ; < 65 Jahre	$\geq 65$ ; < 75 Jahre	$\geq 75$ Jahre
1 Jahr	77,0 %	89,4 %	84,1 %	74,1 %
2 Jahre	51,8 %	65,8 %	77,7 %	56,3 %
3 Jahre	46,0 %	62,2 %	74,2 %	42,2 %
4 Jahre	38,6 %	57,7 %	62,4 %	12,1 %
5 Jahre	38,6 %	52,9 %	62,4 %	12,1 %

Wie im Kapitel 5.3.2 erläutert, wurde bei 28 Patientinnen ein FIGO-Stadium I (15 %), bei 61 ein FIGO-Stadium II (32 %), bei 88 ein FIGO-Stadium III (45 %) und bei 15 Patientinnen ein FIGO-Stadium IV (8 %) diagnostiziert. Wertet man die Überlebensraten getrennt nach dem FIGO-Stadium aus, wird sichtbar (Abb.19), dass mit zunehmendem FIGO-Stadium die Überlebensraten sinken. Der Unterschied zwischen den einzelnen FIGO-Stadien ist dabei signifikant ( $p=0,0012$ ).



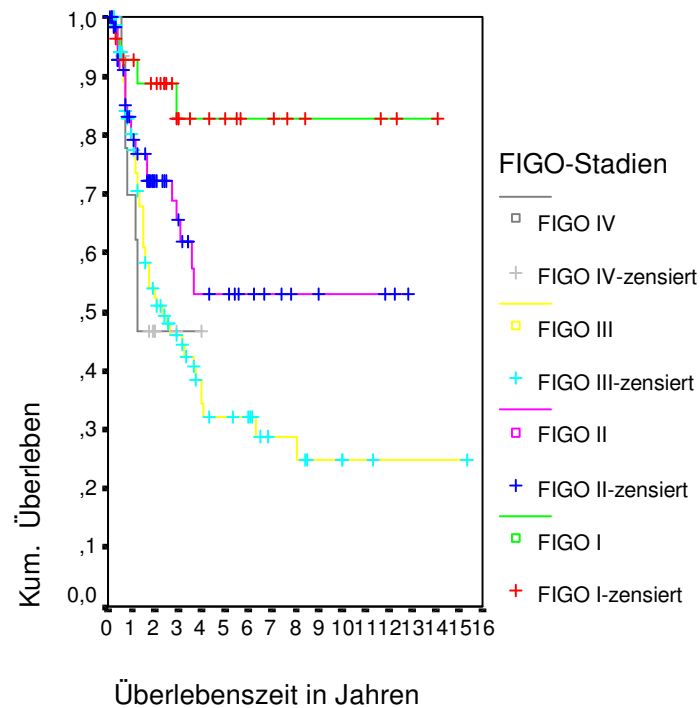


Abb.19: Überlebensraten der einzelnen FIGO-Stadien

### 6.2.3 Überlebensraten und Grading

Die Einteilung des Gesamtkrankengutes nach dem Grading (Malignitätsgrad) erfolgte in 3 Gruppen. Die erste Gruppe enthält alle Patientinnen mit einer Gx-Entität (79 Patientinnen), die zweite alle G1/G2 eingestuften Tumoren (57 Patientinnen) und die dritte Gruppe alle G3 eingestuften Tumoren (56 Patientinnen). In der Tab.13 werden die Überlebensraten dargestellt. Mit abnehmender Differenzierung bzw. zunehmendem Malignitätsgrad nehmen die Überlebensraten ab. Dessen ungeachtet ist der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen laut Logrank-Test nicht signifikant ( $p=0,0694$ ).

Tab.13: Überlebensraten der Malignitätsgrade

Überlebenszeit	Gx	G1/2	G3
1 Jahr	87,7 %	78,1 %	74,2 %
2 Jahre	69,6 %	60,1 %	58,3 %
3 Jahre	64,1 %	54,2 %	48,5 %
5 Jahre	56,9 %	44,1 %	31,2 %

#### 6.2.4 Überlebensraten und Rezidive

Den Einfluss des Auftretens eines Rezidives auf die Überlebensraten zeigt die Abb.20.

Die Überlebensraten der Patientinnen, die kein Rezidiv aufwiesen, sind signifikant höher ( $p= 0,0004$ ), als die, der Patientengruppe mit einem Rezidiv. Während die 5-JÜLR der Patientinnen ohne Rezidiv 60,8 % beträgt, liegt sie bei Patientinnen mit einem Rezidiv bei 19,8 %.

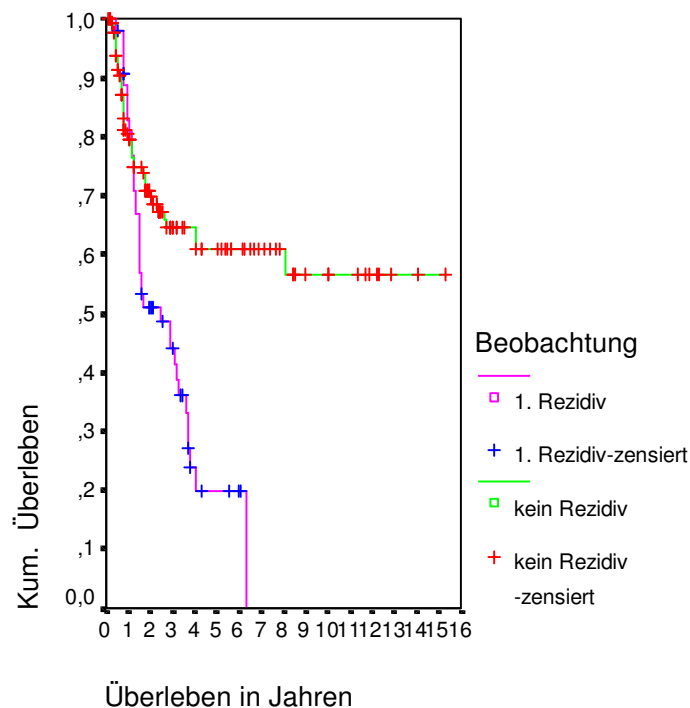


Abb.20: Überlebensraten der Patientinnen mit und ohne Rezidiv

### 6.3 Therapieabhängige Überlebensraten

#### 6.3.1 Überlebensraten und Remissionsgrad

Zum Abschluss der Strahlentherapie wurde von den Strahlentherapeuten der Remissionsgrad eingeschätzt. Es erfolgte die Einteilung in komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Veränderung (NC) und Progression des Ausgangszustandes (PD). Anzumerken ist, dass nach diesem System erst zu Beginn der 90-iger Jahre eingeschätzt wurde. Allen vorherigen Fällen, denen eine klinische Besserung zugeschrieben wurde, wurde unsererseits zur Vereinheitlichung das Stadium PR

zugeteilt. 13,5 % aller Patientinnen erhielten die Zuweisung CR, 79,7 % PR, 2,6 % NC und 1,6 % der Patientinnen wurde aufgrund des Befundes eine Verschlechterung (PD) zugeteilt. Bei 2,6 % der Patientinnen erfolgte keine Zuweisung. Bezogen auf die FIGO-Stadien ergibt sich die nachfolgende Häufigkeitsverteilung (Abb.21).

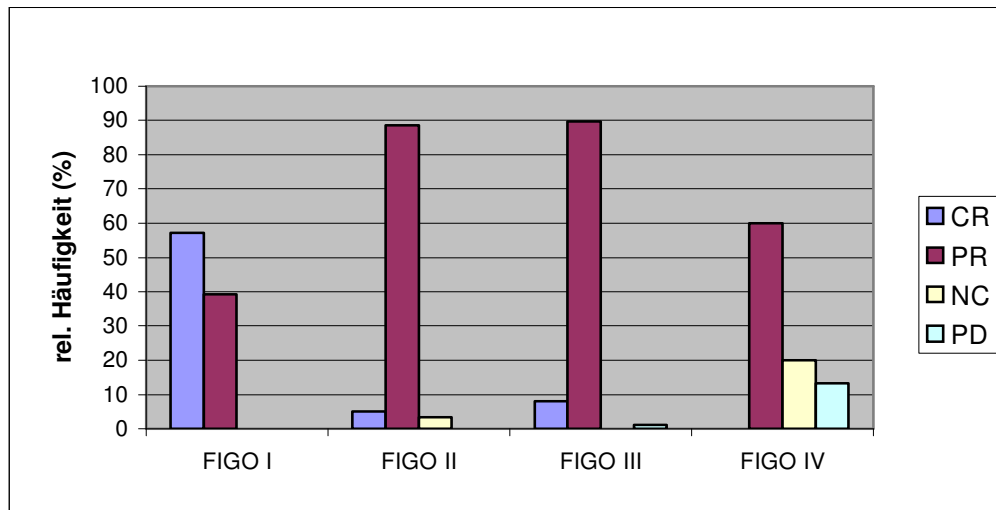


Abb.21: Einschätzung am Therapieende nach FIGO-Stadien getrennt

Die Überlebensraten nach dieser Einschätzung getrennt sind in Tab.14 dargestellt. Hieraus ist ersichtlich, dass die Patientinnen mit einer Vollremission höhere Überlebensraten als die Patientinnen mit der Einschätzung einer partiellen Remission aufweisen. Alle Patientinnen der Einschätzung NC verstarben nach 3 Jahren und der Einschätzung PD nach 2 Jahren. Der Unterschied zwischen den Überlebensraten ist hochsignifikant ( $p=0,0001$ ).

Tab.14: Überlebensraten nach Einschätzung am Therapieende

Überlebenszeit in Jahren	CR	PR	NC	PD
1 Jahr	92,2 %	80,5 %	66,7 %	33,3 %
2 Jahre	88,0 %	60,9 %	66,7 %	0 %
3 Jahre	76,7 %	56,6 %	0 %	
4 Jahre	76,7 %	44,3 %		
5 Jahre	76,7 %	42,8 %		

### 6.3.2 Therapiegetrennte Überlebensraten

154 Patientinnen des Gesamtkrankengutes erhielten eine Tele-Brachytherapie, 32 Patientinnen eine alleinige perkutane Strahlentherapie und 6 Patientinnen eine alleinige Afterloading-Therapie. Die Untersuchung der Überlebensraten getrennt nach der erhaltenen Strahlentherapie, zeigen die Überlebensfunktionen in Abb.22.

Es wird deutlich, dass die Patientinnen mit einer Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und einer Afterloadingbehandlung hochsignifikant ( $p=0,0000$ ) bessere Überlebensraten aufweisen, als diejenigen, die einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie oder einer alleinigen palliativen Afterloadingbehandlung zugeführt wurden.

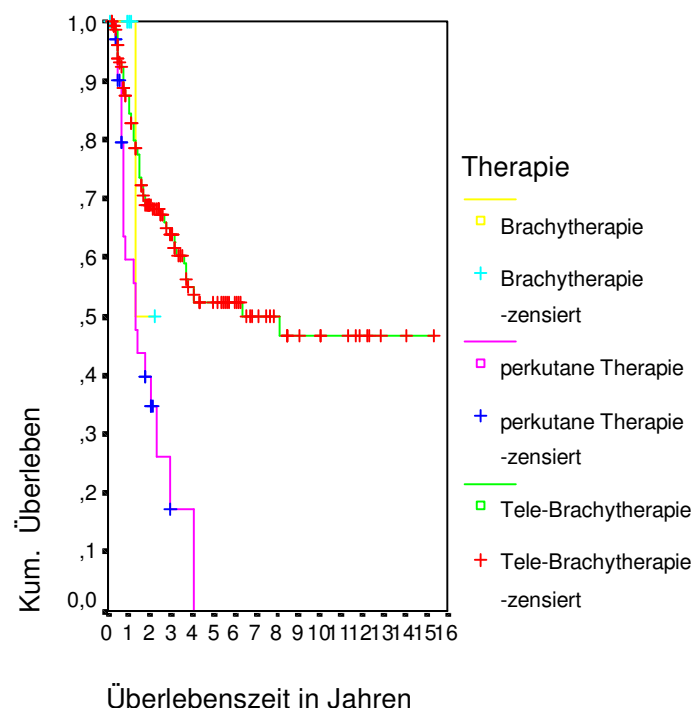


Abb.22: Überlebensraten der Strahlentherapieregime

Stratifiziert man das Gesamtkrankengut nach der benutzten Bestrahlungsplanungstechnik (147 Patientinnen zweidimensional und 45 Patientinnen dreidimensional) und berechnet die Überlebensraten nach Kaplan-Meier, erhält man die, in Abb.23 dargestellten, Funktionen. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung bringt geringfügig schlechtere Überlebensraten hervor als das zweidimensionale Verfahren. Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven der beiden Bestrahlungsplanungsarten ist dabei nicht signifikant ( $p=0,1315$ ).

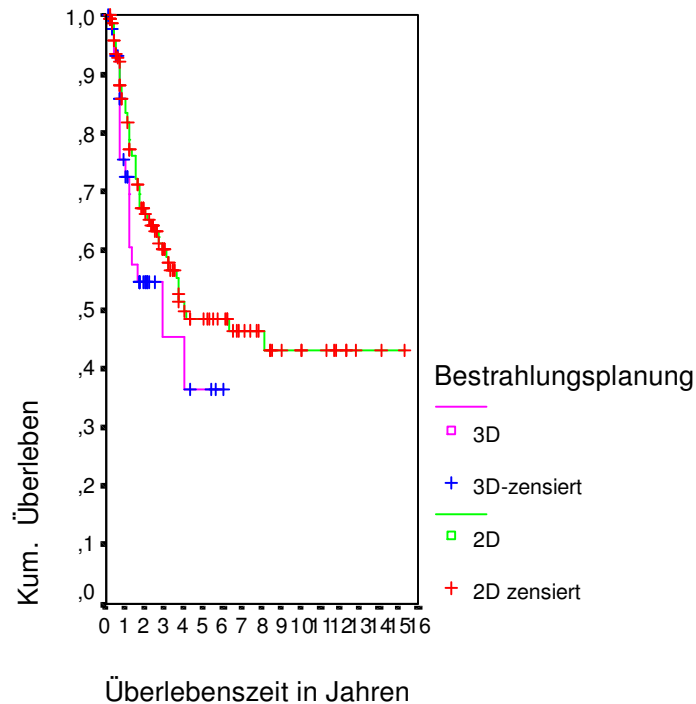


Abb.23: Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme

### 6.3.3 Überlebensraten nach eingestrahelter Dosis getrennt

Alle Patientinnen, die sich einer perkutanen Strahlenbehandlung (alleinig oder in Kombination) unterzogen, wurden nochmals in zwei Gruppen nach folgendem Kriterium eingeteilt:

1. Gruppe: perkutane Dosis:  $\leq 45$  Gy
2. Gruppe: perkutane Dosis:  $> 45$  Gy

Der Vergleich der Überlebensraten in beiden Gruppen getrennt nach dem Therapieregime ist in den Tab.15 und 16 veranschaulicht. Es wird erkennbar, dass sich bei einer Tele-Brachytherapie die Überlebensraten in beiden Gruppen nahezu gleichen.

Hingegen sind bei alleiniger perkutaner Bestrahlung die Überlebensraten in der Gruppe mit einer perkutanen Dosis  $> 45$  Gy merklich höher.

Tab.15: Von perkutaner Dosis abhängige Überlebensraten der Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie

Überlebenszeit	$\leq 45$ Gy	$> 45$ Gy
1 Jahr	84,5 %	83,3 %
2 Jahre	69,2 %	62,5 %
3 Jahre	64,0 %	62,2 %
4 Jahre	53,8 %	62,2 %
5 Jahre	52,4 %	62,2 %

Tab.16: Von perkutaner Dosis abhängige Überlebensraten der Patientinnen mit einer alleinigen Teletherapie

Überlebenszeit	$\leq 45$ Gy	$> 45$ Gy
1 Jahr	54,7 %	61,3 %
2 Jahre	18,2 %	40,9 %
3 Jahre	0 %	27,2 %

Fasst man alle Patientinnen mit gleicher perkutaner Dosis zusammen und untersucht die Überlebensraten getrennt nach der Bestrahlungsplanungsart, ergeben sich für eine perkutane Dosis  $> 45$  Gy die in Tab.17 dargestellten Überlebensraten.

In dieser Gruppe sind die Überlebensraten mit dem dreidimensionalen Bestrahlungsprogramm in den ersten 3 Jahren minimal höher als mit dem konventionellen zweidimensionalen Verfahren.

Tab.17: Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei perkutaner Dosis  $> 45$  Gy

Überlebenszeit	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	60,0 %	69,0 %
2 Jahre	48,0 %	43,9 %
3 Jahre	36,0 %	43,9 %
4 Jahre	36,0 %	0 %

In der Abb.24 werden die Überlebensfunktionen für die Patientengruppe mit einer perkutanen Dosis  $\leq 45$  Gy dargestellt. Das dreidimensionale Bestrahlungsprogramm weist indes geringfügig niedrigere Überlebensraten auf.

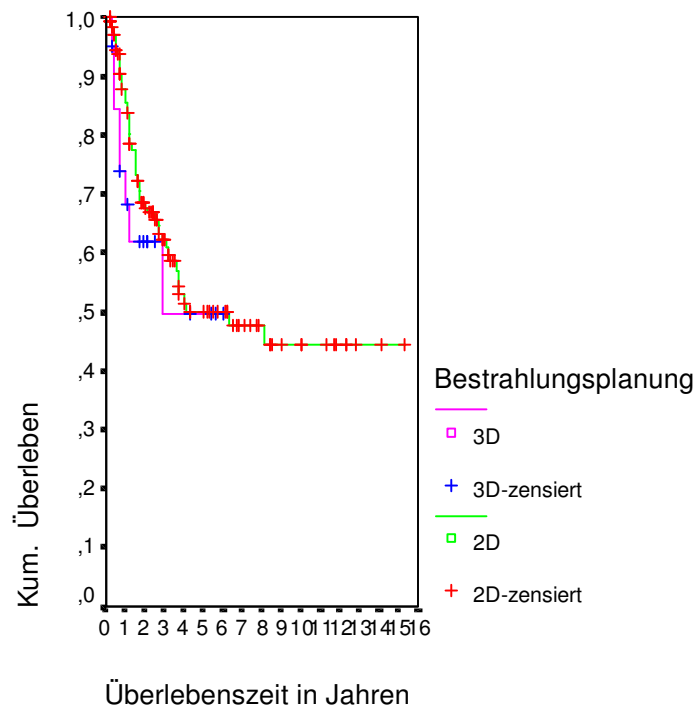


Abb.24: Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy

Des weiteren wurden die von der Bestrahlungsplanungsart abhängigen Überlebensraten therapiegetrennt analysiert. Die Tab.18 und 19 geben die Überlebenswahrscheinlichkeiten wieder. Bei einer Tele-Brachytherapie sind die Überlebensraten beider Bestrahlungsplanungsprogramme annähernd gleich.

Tab.18 Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei einer Tele-Brachytherapie

Überlebenszeit	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	85,6 %	75,0 %
2 Jahre	69,0 %	68,2 %
3 Jahre	63,6 %	68,2 %
4 Jahre	52,6 %	68,2 %
5 Jahre	51,1 %	68,2 %

Bei der alleinigen perkutanen Radiatio sind die Überlebensraten der Patientinnen, deren Bestrahlung mit der dreidimensionalen Technik geplant worden ist, eindeutig höher als die, der Patientengruppe mit dem zweidimensionalen Bestrahlungsplanungsprogramm (Tab.19).

Tab.19 Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei alleiniger perkutaner Radiatio

Überlebenszeit	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	50,0 %	62,8 %
2 Jahre	25,0 %	39,9 %
3 Jahre	12,5 %	20,0 %

Alle mit einer Afterloadingtherapie behandelten Patientinnen wurden indessen nochmals in drei Gruppen nach den folgenden Dosiskriterien eingeteilt:

1. Afterloadingdosis: < 36 Gy
2. Afterloadingdosis: = 36 Gy
3. Afterloadingdosis: > 36 Gy

Die Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der o.g. Gruppen ergeben die in Abb.25 ersichtlichen Graphen. Die Patientengruppe mit einer Afterloadingdosis von 36 Gy verfügt über die höchste Überlebensrate. Sowohl niedrigere als auch höhere Afterloadingdosen bringen keine Überlebensvorteile hervor. Die Signifikanz liegt bei 0,006.

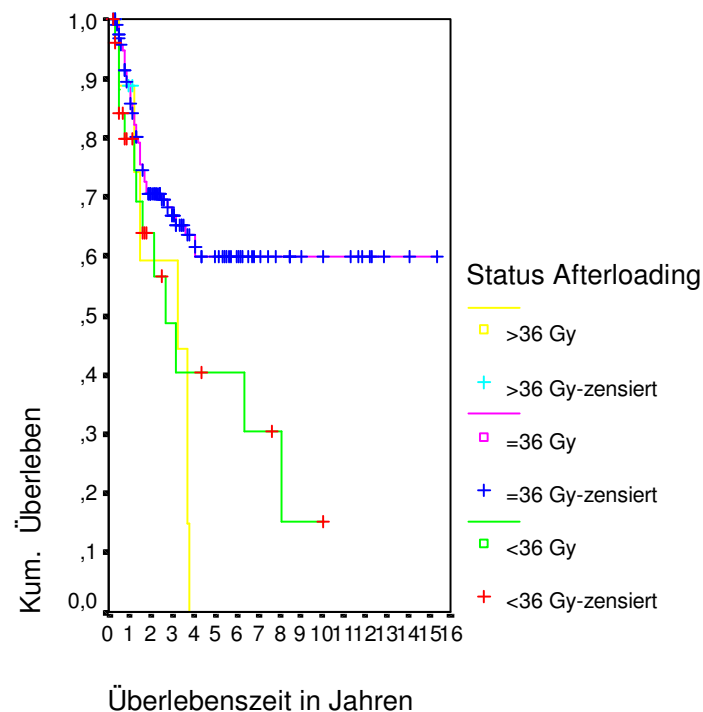


Abb.25: Überlebensraten getrennt nach Afterloadingdosen



Gruppiert man alle Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie nach der eingestrahlten perkutanen Dosis ( $\leq 45$  Gy und  $> 45$  Gy) und untersucht in diesen beiden Gruppen die Überlebensraten getrennt nach den o.g. Afterloadingdosen, ergeben sich folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten (Tab.20).

Tab.20: Überlebensraten nach Afterloadingdosen bei einer perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy

Überlebenszeit	$< 36$ Gy	$= 36$ Gy	$> 36$ Gy
1 Jahr	80,2 %	85,3 %	85,7 %
2 Jahre	73,5 %	69,7 %	57,1 %
3 Jahre	56,0 %	65,7 %	57,1 %
4 Jahre	46,7 %	60,7 %	0 %
5 Jahre	46,7 %	58,9 %	0 %

Es zeigt sich, dass die Patientengruppe mit einer perkutanen Dosis von  $\leq 45$  Gy und einer Afterloadingdosis von 36 Gy im Vergleich zu den Patientinnen mit Afterloadingdosen von  $< 36$  bzw.  $> 36$  Gy die höchste Überlebensrate besitzt.

Die Gruppe mit einer perkutanen Dosis  $> 45$  Gy getrennt nach Afterloadingdosen konnte aufgrund mangelnder Patientenzahlen statistisch nicht ausgewertet werden.

#### 6.3.4 Cox-Regression

In der multifaktoriellen Regressionsanalyse nach Cox kann der Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt werden.

In dieser Analyse wurden die Faktoren FIGO-Stadium, Diagnosealter, Grading, Bestrahlungsplanungstechnik, Therapieregime und Einschätzung am Therapieende aufgenommen.

Der p-Wert der Testgröße Chi-Quadrat von 0,000 bedeutet hohe Signifikanz in Bezug auf die Gesamtheit aller Faktoren. Damit zeigen die o.g. Faktoren in ihrer Gesamtheit einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Mit der Wald-Statistik wurde geprüft, welche der einzelnen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Dabei liegen das FIGO-Stadium mit  $p=0,022$ , das Grading mit  $p=0,040$  und die Einschätzung am Therapieende mit  $p=0,028$  unter dem Signifikanzniveau von  $p=0,05$ . Sie zeigen somit einen starken Einfluss auf die

Überlebenswahrscheinlichkeit. Diagnosealter ( $p=0,557$ ), Therapie ( $p=0,089$ ) und Bestrahlungsplanung ( $p=0,183$ ) weisen in der multifaktoriellen Analyse keine Signifikanz auf. Ihr Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ist nur sehr gering.

## 6.4 Allgemeine Rezidivanalyse

### 6.4.1 Klassifikation und Verteilung

Als Rezidive werden alle Ereignisse zusammengefasst, die ein Wiederauftreten eines histologisch gleichwertiges Tumors am gleichen Ort (Lokalrezidiv), in anderen Organen (Metastasen) oder eine Absiedelung in das lymphatische System (Lymphknotenmetastasen) beinhalten (Pschyrembel, 1994).

Bei 54 Patientinnen (28,1 % des Gesamtkrankengutes) traten in der Nachbeobachtungszeit nachweislich Rezidive auf. Diese untergliedern sich in die in Abb.26 dargestellten Unterformen.

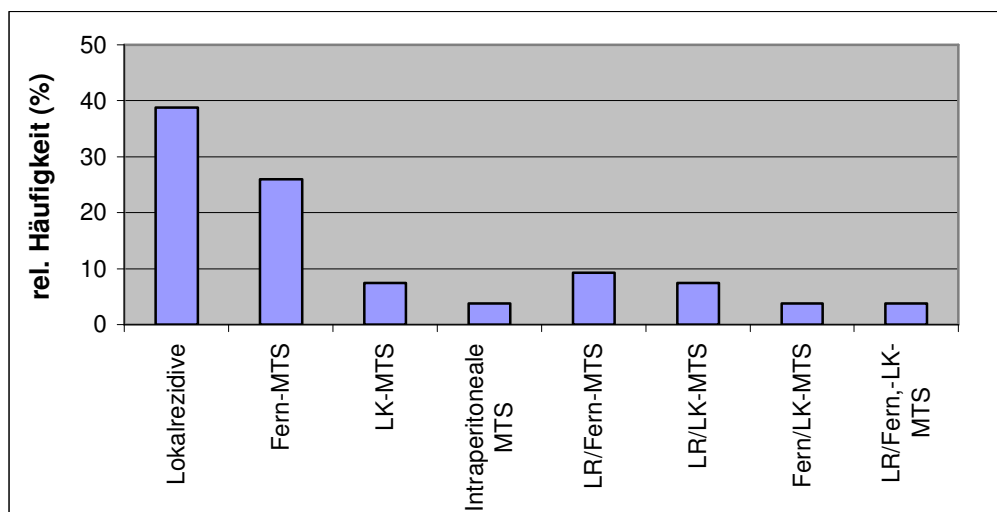


Abb.26: Rezidivarten im Gesamtkrankengut

Den größten Rezidivanteil zeigen mit 39 % die Lokalrezidive, gefolgt von den Fernmetastasen mit 26 %. In 9,3 % der Rezidivfälle treten sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasen auf. Die Lokalrezidive untergliedert man ferner in zentrale Lokalrezidive (47,6 %) und Beckenwandrezidive (52,4 %). Die Differenzierung der Fernmetastasen bezüglich ihrer Lokalisation erbringt in 35,7 % ossäre, in 28,6 % pulmonale, in 7,1 % zerebrale und 14,3 % multiple Metastasen. Die nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen

befinden sich zu 75 % in den paraaortalen und zu 25 % in den pelvinen Lymphknoten. Bei 2 Patientinnen traten intraperitoneale Metastasen auf. In Bezug auf die einzelnen FIGO-Stadien ist aus Abb.27 ersichtlich, dass bei 37,5 % der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium III und 26 % der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium II ein Rezidivgeschehen nachgewiesen werden konnte. Im FIGO-Stadium I ist die Rezidivrate mit 7 % wesentlich niedriger.

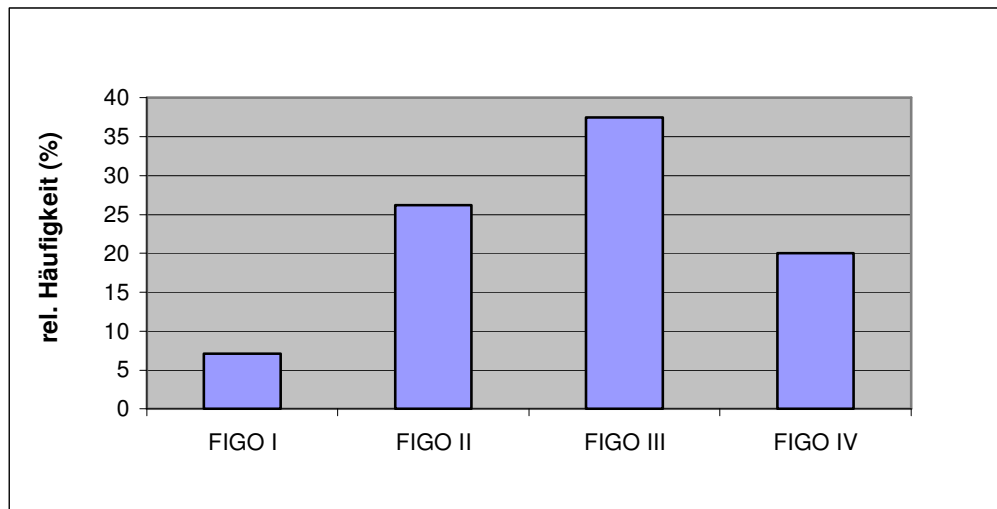


Abb.27: Relative Häufigkeit der Rezidive der einzelnen FIGO-Stadien

Das Auftreten der FIGO-Stadien in den Gruppen der differenzierten Rezidive spiegelt Abb.28 wider.

Lokalrezidive, Fernmetastasen und die multiplen Metastasen weisen einen Häufigkeitsgipfel im FIGO-Stadium III auf. Die FIGO-Stadien II und IV sind bei den o.g. differenzierten Rezidiven nahezu gleich vertreten.

Eine Ausnahme bilden die Lymphknotenmetastasen. Hier zeigen die FIGO-Stadien I und II annähernd identische niedrige relative Häufigkeiten. Im FIGO-Stadium III wurden Lymphknotenmetastasen lediglich zu 1 % nachgewiesen.

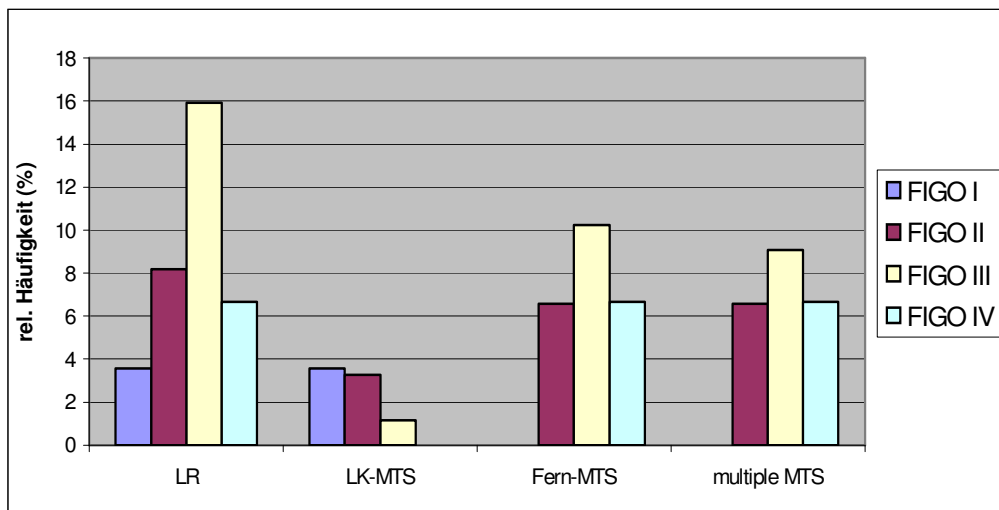


Abb.28: Differenzierte Rezidive der einzelnen FIGO-Stadien

#### 6.4.2 Allgemeine Rezidivfreiheit

Die nachfolgende Kaplan-Meier-Funktion zeigt die Rezidivfreiheit im Gesamtkrankengut (Abb.29). Anhand dieser grafischen Darstellung wird ersichtlich, dass im ersten Jahr nach beendeter Radiotherapie bei 86 % der Patientinnen kein Rezidiv nachgewiesen werden konnte. 70 % der Patientinnen waren nach 2 Jahren, 61 % nach 3 Jahren, 60 % nach 4 Jahren und 58 % nach 5 Jahren rezidivfrei.

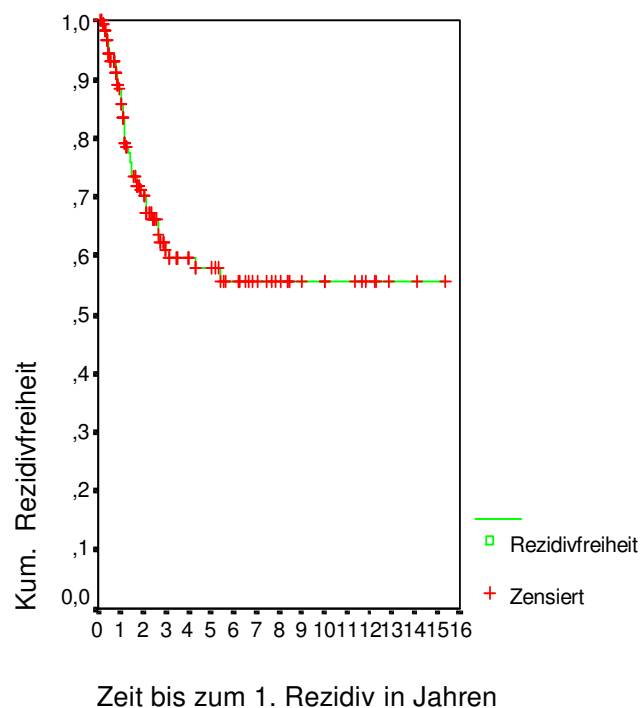


Abb.29: Rezidivfreiheit im Gesamtkrankengut

### 6.4.3 Stadien- und altersgetrennte Rezidivfreiheit

Die Untersuchung der Rezidivfreiheit getrennt nach den FIGO-Stadien, ergibt ein den Überlebensraten analoges Bild (Vgl. Kapitel 6.2.2). Im FIGO-Stadium I ist die Rezidivfreiheit signifikant ( $p=0,0088$ ) am höchsten, gefolgt vom FIGO-Stadium II und III. Dies wird in Abb.30 grafisch demonstriert. Im FIGO-Stadium I erreicht die Rezidivfreiheit nach 2 Jahren, im FIGO-Stadium II nach 3 Jahren und im FIGO-Stadium III nach 4 Jahren ein Plateau. Es ist ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken mit zunehmender Nachsorgedauer sinkt.

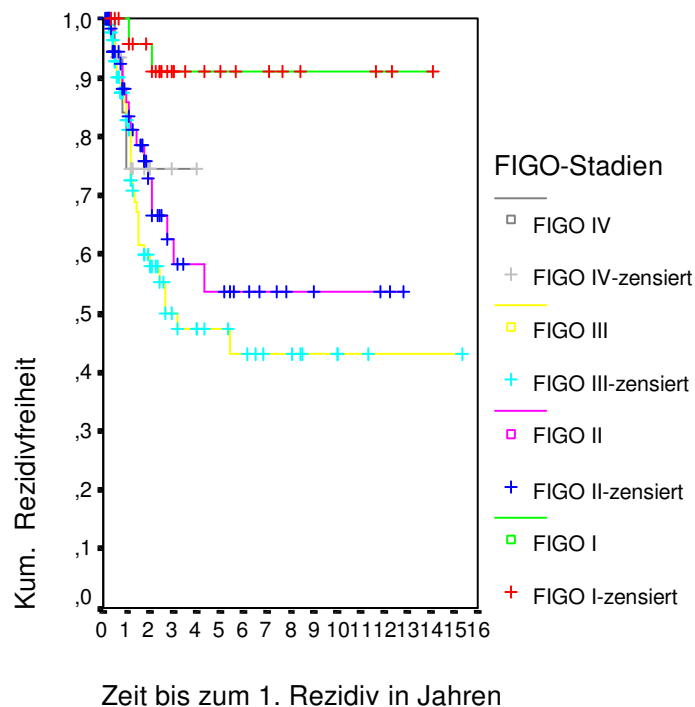


Abb.30: Rezidivfreiheiten der FIGO-Stadien

Bezieht man die Rezidivfreiheit auf das Diagnosealter, welches wiederum in die, im Kapitel 6.2.2, definierten Gruppen eingeteilt wird, ergeben sich die in Tab.21 geschilderten Rezidivfreiheiten. Es ist auffallend, dass sich die Rezidivfreiheiten in den Gruppen 2 ( $\geq 55$ ;  $< 65$  Jahre), 3 ( $\geq 65$ ;  $< 75$  Jahre) und 4 ( $\geq 75$  Jahre) annähernd gleichen, während die Gruppe der  $< 55$ -jährigen merklich niedrigere Rezidivfreiheiten aufweist und dieser Unterschied laut Logrank-Test ( $p=0,0168$ ) signifikant ist.

Tab.21: Rezidivfreiheiten und Diagnosealter

Rezidivfreiheit	< 55 Jahre	≥ 55; < 65 Jahre	≥ 65; < 75 Jahre	≥ 75 Jahre
1 Jahr	73,7 %	87,0 %	90,7 %	91,6 %
2 Jahre	40,7 %	74,9 %	83,0 %	80,7 %
3 Jahre	40,7 %	70,5 %	68,3 %	58,4 %
4 Jahre	40,7 %	64,6 %	68,3 %	58,4 %
5 Jahre	40,7 %	64,6 %	63,4 %	58,4 %

#### 6.4.4 Rezidivfreiheit und Grading

Vergleicht man die Rezidivfreiheiten zwischen den Patientengruppen nach der histopathologischen Einteilung G1/2, G3 und Gx, ist ersichtlich, dass mit abnehmendem Differenzierungsgrad (G1/2-G3) die Rezidivfreiheitsrate sinkt. Dies veranschaulicht Abb.31. Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,3352$ ) zwischen den Gruppen tritt dabei nicht auf.

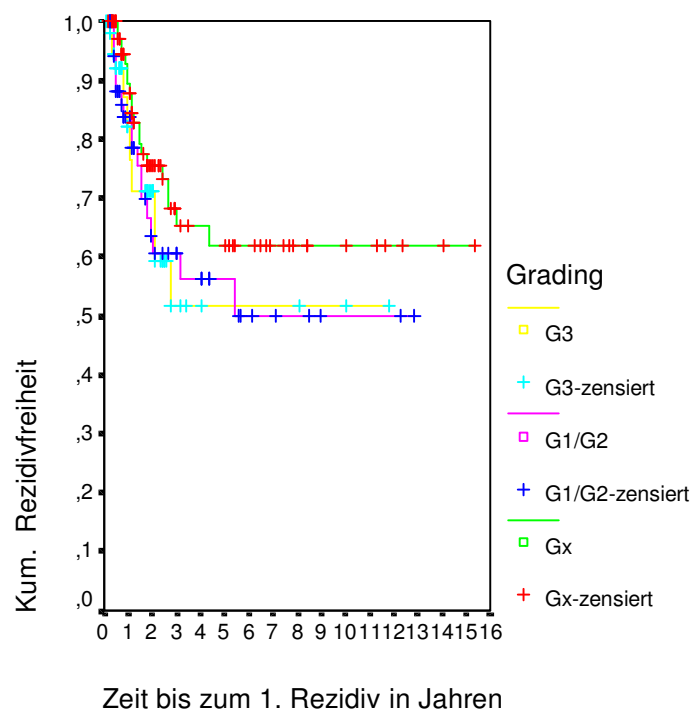


Abb.31: Rezidivfreiheiten der Malignitätsgrade (Grading)

## 6.5 Therapieabhängige Rezidivanalyse

### 6.5.1 Therapiegetrennte Rezidivfreiheiten

Die Rezidivfreiheiten getrennt nach den beiden angewandten Therapieformen, Tele-Brachytherapie und alleinige perkutane Radiatio, werden in der nachfolgenden Tabelle verdeutlicht (Tab.22). Bei der Rezidivfreiheitsanalyse ist die perkutane Therapie der Tele-Brachytherapie erneut unterlegen. Es besteht allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,3707$ ).

Tab.22: Rezidivfreiheiten der Strahlentherapieregime

Rezidivfreiheit	Tele-Brachytherapie	Alleinige perkutane Therapie
1 Jahr	87,1 %	74,5 %
2 Jahre	70,0 %	68,3 %
3 Jahre	61,4 %	54,6 %
4 Jahre	59,9 %	54,6 %
5 Jahre	58,1 %	54,6 %

Die Untersuchung der Rezidivfreiheiten bezüglich des Bestrahlungsplanungsverfahrens ergibt, die in der Abb. 32, dargestellten Funktionen. Hier zeigt die Patientengruppe mit einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung nahezu identische kumulierte rezidivfreie Raten wie die Patientengruppe mit einer zweidimensionalen Planung der Bestrahlung.

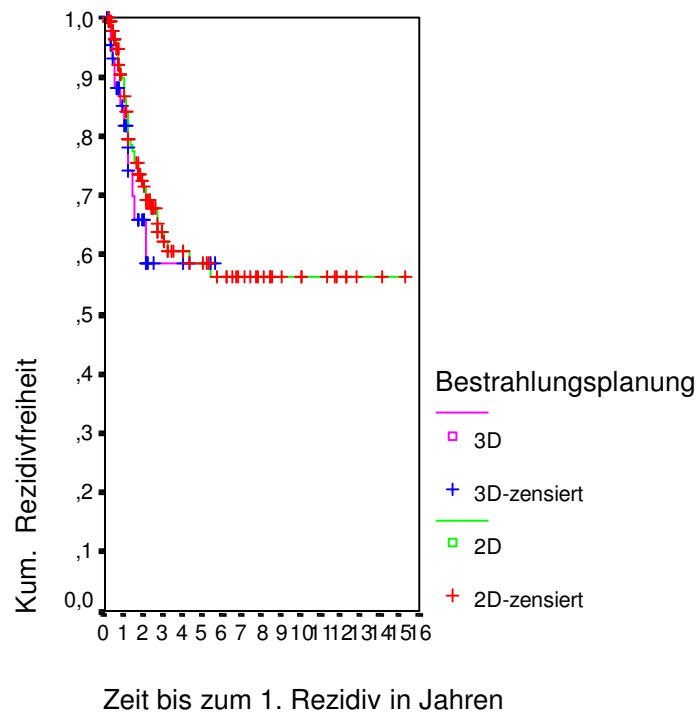


Abb.32: Rezidivfreie Raten der Bestrahlungsplanungssysteme

Die Analyse der rezidivfreien Raten beider Therapieregime (Tele-Brachytherapie) und alleinige perkutane Therapie) getrennt nach dem angewandten Bestrahlungsplanungssystem wird in den nachfolgenden Tabellen verdeutlicht (Tab.23 und 24).

Tab.23: Rezidivfreie Raten bei einer Tele-Brachytherapie

Rezidivfreiheit	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	87,2 %	86,5 %
2 Jahre	70,9 %	62,9 %
3 Jahre	62,7 %	62,9 %
4 Jahre	60,1 %	62,9 %
5 Jahre	58,1 %	62,9 %

Tab.24: Rezidivfreie Raten bei alleiniger perkutaner Therapie

Rezidivfreiheit	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	80 %	73,2 %
2 Jahre	80 %	64,0 %
3 Jahre	80 %	42,7 %



Es ist ersichtlich, dass sich bei einer Tele-Brachytherapie die rezidivfreien Raten beider Bestrahlungsplanungsformen gleichen, während sie sich bei einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie mäßig unterscheiden.

#### 6.5.2 Rezidivfreiheiten nach eingestrahlter Dosis getrennt

Die rezidivfreien Raten der, eine Brachytherapie erhaltenen, Patientinnen, nach den Afterloadingdosen gesplittet, spiegelt Tab.26 wider. Die Rezidivfreiheitsraten sind bei den Patientinnen mit einer Afterloadingdosis von 36 Gy am höchsten. Sowohl höhere als auch niedrigere Afterloadingdosen zeigen keine erhöhten rezidivfreien Raten.

Tab.25: Rezidivfreie Raten der Afterloadingdosen

Rezidivfreiheit	< 36 Gy	= 36 Gy	> 36 Gy
1 Jahr	82,2 %	88,7 %	87,5 %
2 Jahre	76,3 %	71,1 %	46,7 %
3 Jahre	63,6 %	65,2 %	0 %
4 Jahre	63,6 %	63,4 %	
5 Jahre	63,6 %	61,2 %	

Beleuchtet man die Rezidivfreiheiten der eine Tele-Brachytherapie erhaltenen Patientinnen und untersucht diese in den nach der perkutanen Dosis ( $\leq 45$  Gy und  $> 45$  Gy) aufgegliederten Gruppen getrennt nach der Afterloadingdosis, erhält man die in Tab.25 dargestellten Werte. Die Patientinnen mit einer perkutanen Dosis von  $\leq 45$  Gy und  $< 36$  bzw. 36 Gy Afterloadingdosis weisen nahezu identische rezidivfreie Raten auf.

Die Gruppe der Patientinnen mit einer perkutanen Dosis  $> 45$  Gy konnte mangels Patientenzahl statistisch nicht ausgewertet werden.

Tab.26: Rezidivfreie Raten der Afterloadingdosen bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy

Rezidivfreiheit	< 36 Gy	= 36 Gy	> 36 Gy
1 Jahr	82,6 %	88,3 %	83,3 %
2 Jahre	82,6 %	70,1 %	44,4 %
3 Jahre	68,8 %	64,0 %	44,4 %
4 Jahre	68,8 %	62,1 %	44,4 %

## 6.6 Rezidivfreie Überlebensraten

### 6.6.1 Ereignisdefinierte rezidivfreie Überlebensraten

Die rezidivfreien Überlebensraten beinhalten alle Patientinnen, die in der Nachbeobachtungszeit weder ein Rezidiv aufwiesen noch verstorben sind. In der Abb.33 wird die rezidivfreie Überlebensrate für die Patientinnen, die am Tumor verstorben sind und in Abb.34 für alle verstorbenen Patientinnen dargestellt. Es ist deutlich sichtbar, dass sich die beiden rezidivfreien Überlebensraten bis zu vier Jahren nahezu gleichen. Nach einem rezidivfreien Überleben von mehr als vier Jahren fallen die kumulierten rezidivfreien Überlebensraten bezogen auf alle verstorbenen Patienten stärker ab.

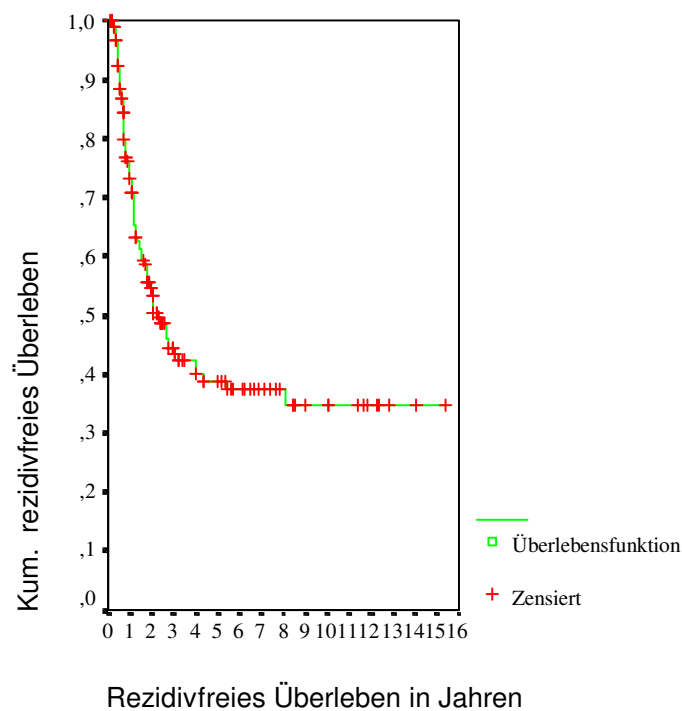


Abb.33: Rezidivfreies Überleben bei Ereignis Tod am Tumor

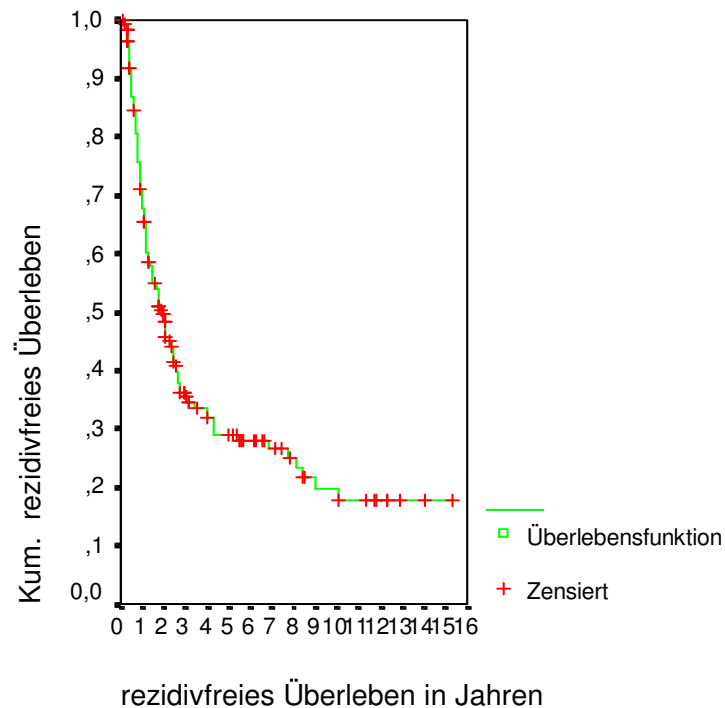


Abb.34: Rezidivfreies Überleben bei Ereignis alle Todesursachen

#### 6.6.2 Grading-, stadien- und altersgetrennte rezidivfreie Überlebensraten

Die Analyse der rezidivfreien Überlebensraten getrennt nach dem Grading zeigt die Tab.27. Mit abnehmendem Differenzierungsgrad des Tumors nehmen die rezidivfreien Überlebensraten ab. Nach dem Logrank-Test besteht ein signifikanter Unterschied ( $p=0,028$ ).

Tab.27: Rezidivfreie Überlebensraten der Malignitätsgrade (Grading)

Überlebensraten	Gx	G1/2	G3
1 Jahr	80,4 %	72,7 %	65,5 %
2 Jahre	60,7 %	53,7 %	47,6 %
3 Jahre	51,5 %	44,1 %	30,7 %
4 Jahre	38,8 %	35,8 %	17,3 %
5 Jahre	36,9 %	26,9 %	17,3 %

Nach den FIGO-Stadien getrennt, erhält man die in der nachfolgenden Abbildung dargestellten rezidivfreien Überlebensraten (Abb.35). Mit zunehmendem FIGO-Stadium sinken die rezidivfreien Überlebensraten. Der Unterschied zwischen diesen ist hoch signifikant ( $p=0,0001$ ).

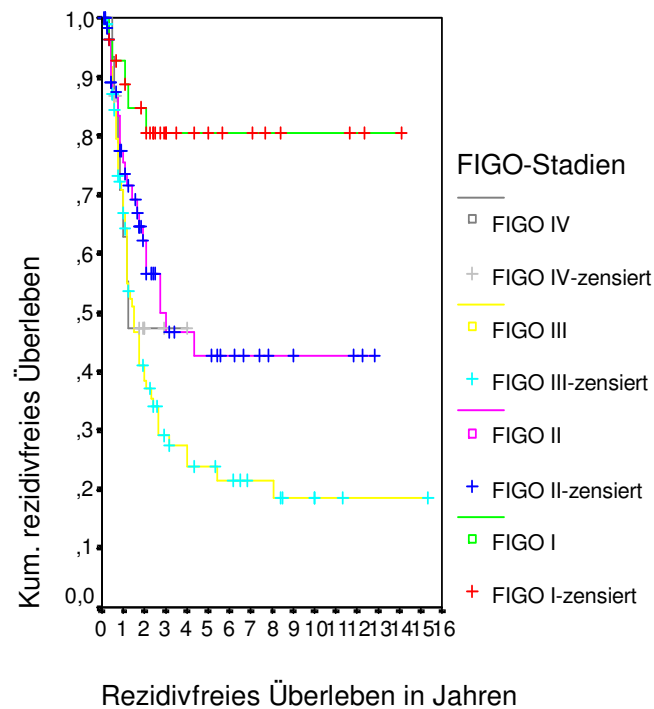


Abb.35: Rezidivfreie Überlebensraten der FIGO-Stadien

Die rezidivfreien Überlebensraten getrennt nach den, im Kapitel 6.2.2 definierten, Altersgruppen beinhaltet die Abb.36. Es gleichen sich die rezidivfreien Überlebensraten der  $\geq 55$  bis  $< 65$ -jährigen mit denen, der  $\geq 65$  bis  $< 75$ -jährigen und die Gruppe der  $< 55$ -jährigen mit denen, der  $\geq 75$ -jährigen.

Laut Logrank-Test besteht auf einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0083$ ) zwischen den rezidivfreien Überlebensraten getrennt nach dem Diagnosealter.

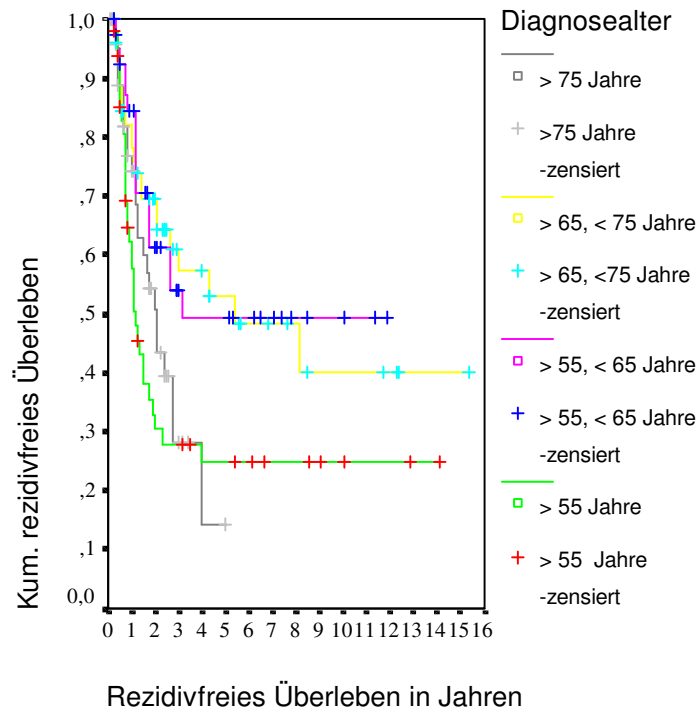


Abb.36: Rezidivfreie Überlebensraten des Diagnosealters

### 6.6.3 Therapiegetrennte rezidivfreie Überlebensraten

Gruppenbildend nach beiden Bestrahlungsplanungsmethoden wurden die rezidivfreien Überlebensraten berechnet. Tab.28 zeigt auf, dass die rezidivfreien Überlebensraten der Patientengruppe, deren Bestrahlung dreidimensional geplant wurde, niedriger ist als die, der Patientengruppe mit einer zweidimensionalen Bestrahlungsplanung.

Tab.28: Rezidivfreie Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme

Rezidivfreies Überleben	Zweidimensionale Planung	Dreidimensionale Planung
1 Jahr	75,3 %	66,4 %
2 Jahre	55,0 %	48,3 %
3 Jahre	44,5 %	42,9 %
4 Jahre	42,0, %	32,2 %
5 Jahre	40,6 %	32,2 %

Die Veranschaulichung der rezidivfreien Überlebensraten nach dem Therapieregime getrennt, ergibt einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0026$ ). Die alleinige perkutane Bestrahlung hat im Gegensatz zur Tele-Brachytherapie evident niedrigere rezidivfreie Überlebensraten. Dies zeigt Abb.37.

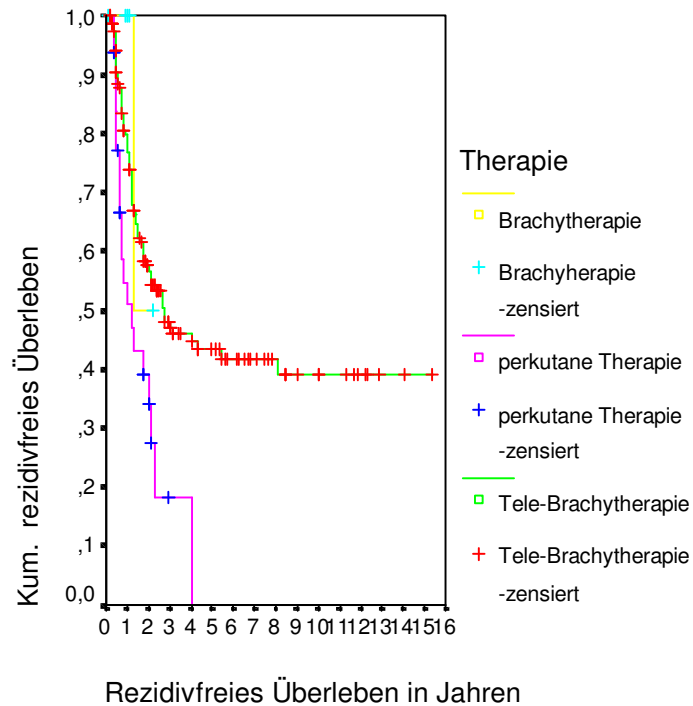


Abb.37: Rezidivfreie Überlebensraten der Strahlentherapieregime

Die zusätzliche Beleuchtung der rezidivfreien Überlebensraten der Patientengruppe mit einer perkutanen Dosis von  $\leq 45$  Gy getrennt nach den definierten Afterloadingdosen, zeigt die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten in der Patientengruppe mit einer Afterloadingdosis von 36 Gy (Abb.38).

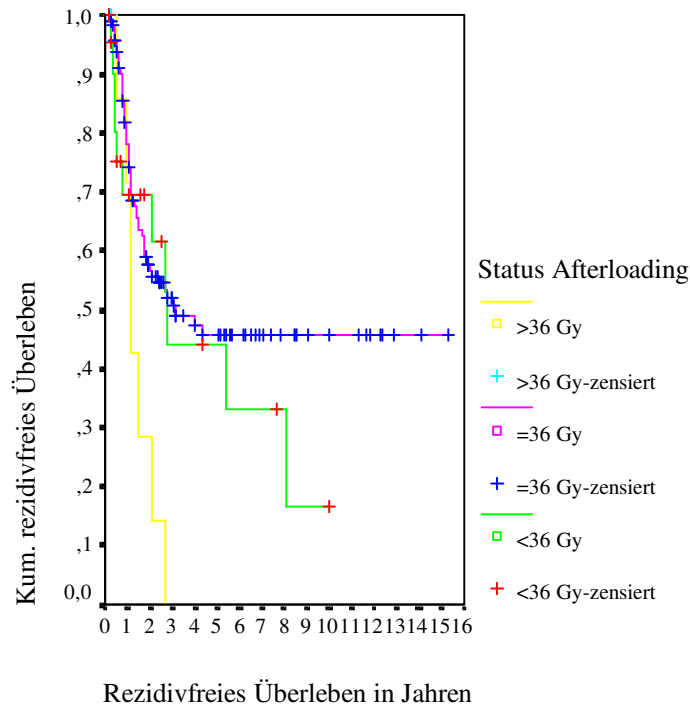


Abb.38: Rezidivfreie Überlebensraten getrennt nach Afterloadingdosen bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy

## 6.7 Nebenwirkungen und Spätfolgen unter Berücksichtigung der Bestrahlungstechnik

### 6.7.1 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Als Nebenwirkung einer Strahlentherapie werden alle unerwünschten Wirkungen definiert, die während der Therapie und in einem Zeitraum von bis zu 90 Tagen nach beendeter Strahlentherapie auftreten und im Zusammenhang mit dieser zu bringen sind (Zimmermann et al., 2000). Im Patientengut traten folgende Nebenwirkungen auf (Abb.39):

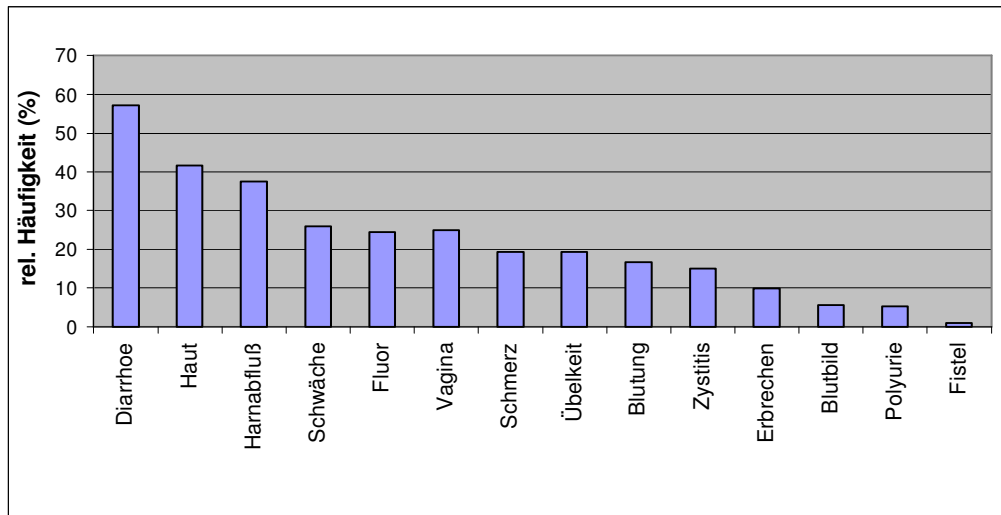


Abb.39: Nebenwirkungen einer primären Strahlentherapie

Wie aus Abb.39 ersichtlich, traten bei 17 % der Patientinnen vaginale Blutungen auf. Diese gliedern sich in Kontaktblutungen (bei Untersuchung oder Afterloadingtherapie) (47 %) und in spontane Blutungen (53 %).

19,2 % der Patientinnen berichten über eine Schmerzsymptomatik unterschiedlichster Lokalisation. Dabei entfallen 70 % auf den Abdominalbereich, 5 % auf den Genitalbereich und 25 % auf verschiedenste Lokalisationen.

Bei differenzierter Auswertung der Nebenwirkungen auf die Vagina weist, wie in Abb.40 dargestellt, jede 2. Patientin ein Erythem auf. Bei 21 % der Patientinnen werden schon in diesem frühen Zeitraum Verklebungen und bei 12,5 % narbige Verziehungen der Vagina diagnostiziert. Mit verhältnismäßig geringem Prozentsatz treten Vaginitis (6,3 %), Fistelbildungen zu Harnblase und/oder Rektum (4,2 %) und Nekrosen (2,1 %) auf.

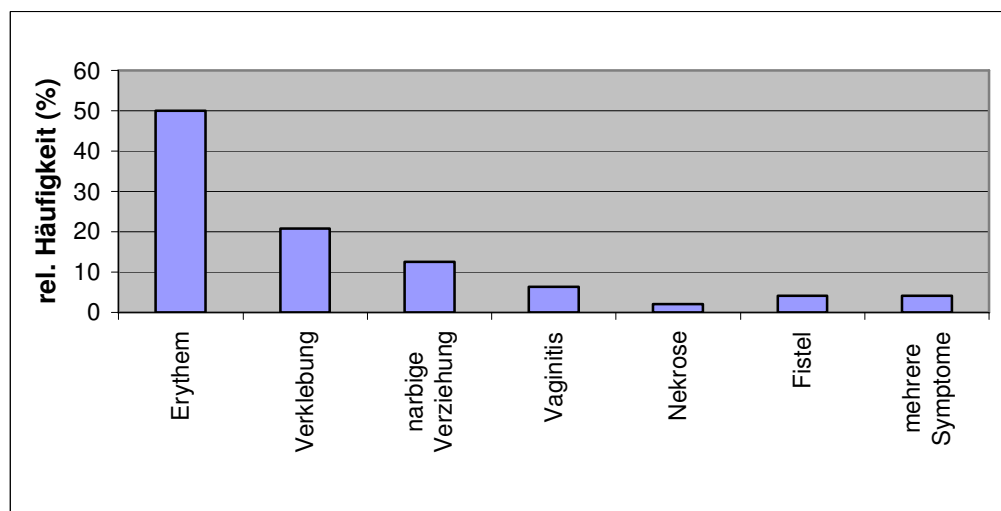


Abb.40: Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf die Vagina



Die Nebenwirkungen an der Haut werden nach dem heutigen wissenschaftlichen Stand in vier Grade eingeteilt. Dabei entspricht der WHO Grad I einem Erythem, WHO Grad II einer trockenen Desquamation verbunden mit Blasenbildung und Juckreiz, der Grad III einer feuchten Desquamation und Ulzeration und der Grad IV beinhaltet eine exfoliative Dermatitis und nekrotische Veränderungen (Budach und Zimmermann, 2000).

42 % der Patientinnen der vorliegenden Untersuchung wiesen strahlenbedingte Hautveränderungen auf. Diese unterteilen sich wie folgt (Abb.41):

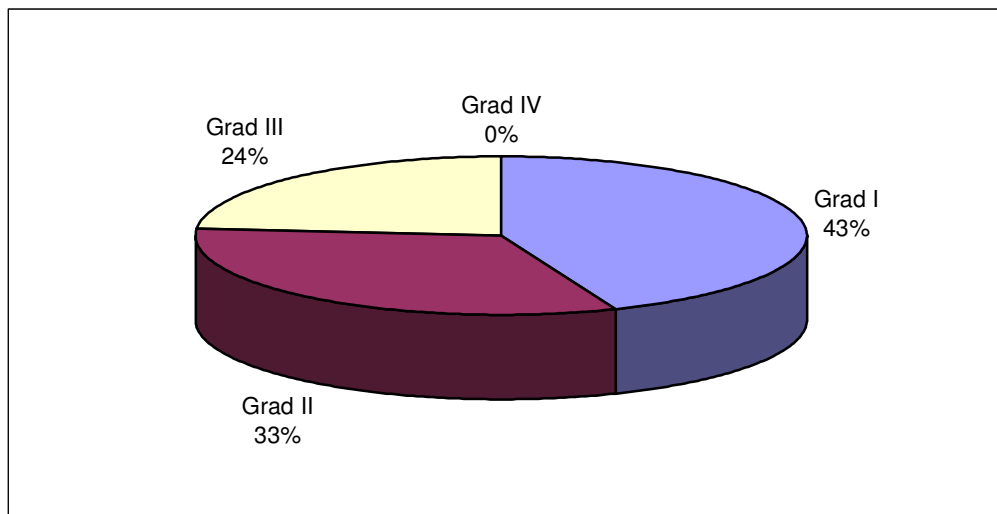


Abb.41: Strahlenbedingte Hautveränderungen nach WHO-Graden

Um Harnabflussstörungen zu erfassen, wurde bei jeder Patientin vor und nach der Strahlentherapie ein Isotopennephrogramm (ING) erstellt. 37 % der Patientinnen zeigten eine Harnabflussstörung, deren exakte Aufgliederung in Abb.42 dargestellt wird.

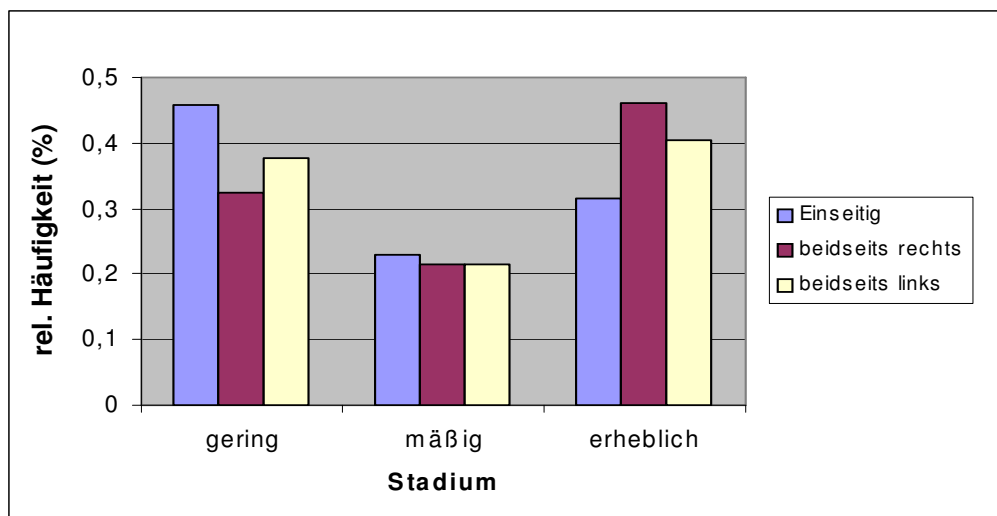


Abb.42: Harnabflussverzögerung nach Strahlentherapie

### 6.7.2 Allgemeine Spätfolgen der Strahlentherapie

Mit Bezug auf die Nebenwirkungen werden als Spätfolgen die Symptome bezeichnet, die im Zusammenhang mit der vorausgegangenen Strahlentherapie stehen und nach einer Zeitdauer von 90 Tagen auftreten (Zimmermann et al., 2000). Die relativen Häufigkeiten, der im Patientengut eruierten Spätfolgen, veranschaulicht Abb.43.

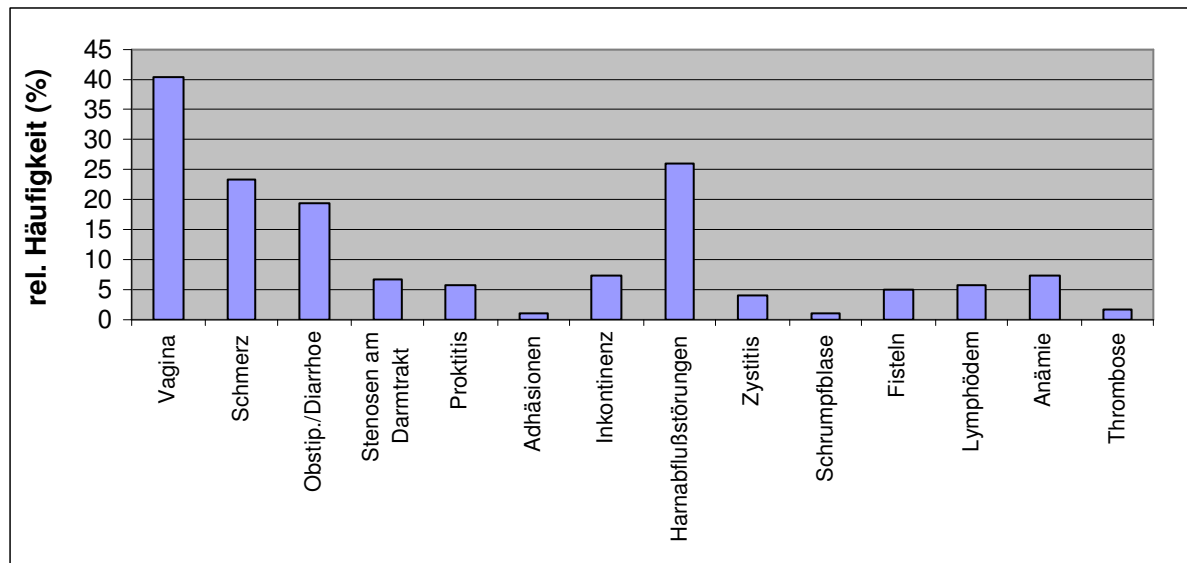


Abb.43: Mögliche Spätfolgen der Strahlentherapie

In der Nachsorgezeit wurden bei 40 % der Patientinnen radiogene Veränderungen an der Vagina festgestellt. Die Differenzierung dieser ist in Tab.29 dargestellt. Mehr als die Hälfte aller Vaginalveränderungen gehen auf Verklebungen der Vagina zurück, die teils noch digital zu lösen waren. Bei 12 % traten irreversible vaginale Stenosen auf. 20 % der Patientinnen verzeichneten mehrere vaginale Symptome.

Tab.29: Radiogen bedingte Vaginalveränderungen

Symptom	Anzahl	Prozentuale Verteilung (%)
Veränderungen an Vagina	73	
Stenosen	9	12,3
Verklebungen	39	53,4
Strahlenreaktion.	10	13,7
Verkürzungen	1	1,4
> 1 vaginales Symptom	14	19,2

Eine Fistelbildung der Vagina zu Harnblase und/oder Rektum ist eine seltene, dennoch vereinzelt diagnostizierte Spätfolge. Bei 5 Patientinnen (2,8 %) wurde eine vesikovaginale Fistel festgestellt. 4 Patientinnen (2,2 %) wiesen neben einer vesikovaginalen Fistel noch eine rektovaginale Fistel auf.

Spätfolgen bezüglich des Gastrointestinaltraktes zeigten sich in Form von stenosierenden Prozessen bzw. Motilitätsstörungen, die sich in Ileus- oder Subileuszuständen manifestierten (Abb.44) und in Obstipation und Diarrhoe. Jede 5. Patientin berichtet über obstipatische und/oder diarrhoische Beschwerden. 46 % gaben diesbezüglich in der Nachsorgezeit einmalig oder längerfristig eine Diarrhoe, 37 % eine Obstipation und 17 % ein wechselndes Auftreten des Stuhlverhaltens an.

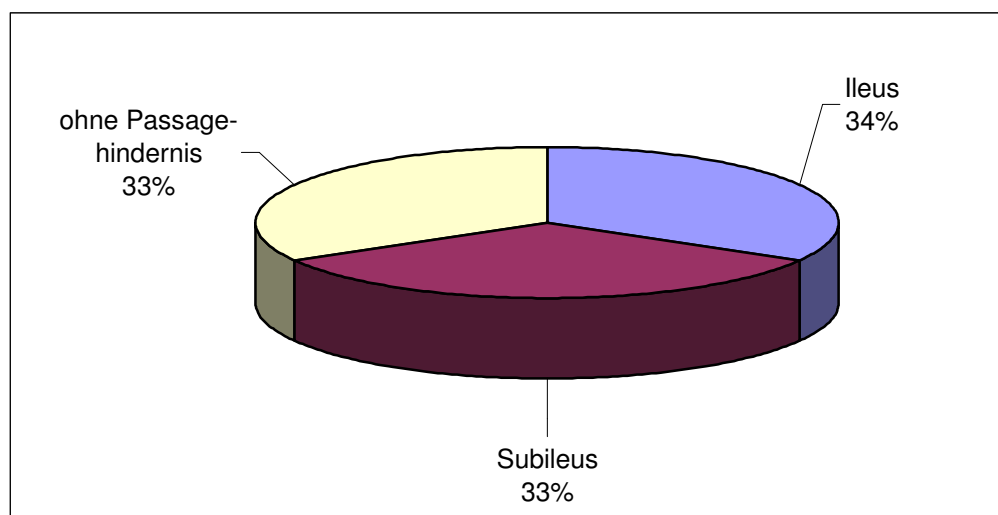


Abb.44: Motilitätsstörungen am Gastrointestinaltrakt

42 Patientinnen (23,2 %) berichteten im Nachsorgezeitraum über Schmerzen unterschiedlichster Lokalisation. Sie waren vor allem im Unterbauch (40,5 %) sowie im Wirbelsäulen- und Rückenbereich (23,8 %) lokalisiert. 34,7 % erstrecken sich über verschiedenste Lokalisationen.

Harnabflussstörungen wurden bei 47 Patientinnen (26 %) diagnostiziert, deren exakte Untergliederung Tab.30 widerspiegelt.

Tab.30: Harnabflussstörungen

	Absolute Häufigkeit	Prozentuale Häufigkeit
Harnstau	13	7,2
Einseitig	9	
Beidseitig	4	
Harnabflussverzögerung lt. ING	34	18,8
Einseitig	9	
Beidseitig	25	
PCN	15	8,3

### 6.7.3 Therapiegetrennte Spätfolgen

Die Untersuchung der Spätfolgenrate auf Vagina, harnableitendes System und Gastrointestinaltrakt in Abhängigkeit der Bestrahlungsplanung und des Therapieregimes, wird in diesem Kapitel dargestellt.

Die Abb.45, 46 und 47 stellen die Strahlenfolgenraten getrennt nach der verwendeten Bestrahlungsplanungstechnik dar.

In allen 3 Abbildungen wird eindeutig sichtbar, dass die Spätfolgenrate der Patientinnen, deren Strahlentherapie mit der dreidimensionalen Technik geplant wurde, niedriger als in der Patientengruppe mit der zweidimensionalen Technik ist.

Dieser Unterschied ist nur bezüglich der Vagina ( $p=0,0315$ ) signifikant. Die Unterschiede der Spätfolgenraten beider Bestrahlungsplanungsarten in Bezug auf das harnableitende System und den Gastrointestinaltrakt sind grafisch deutlich erkennbar (Abb.45 bis 47) - dessen ungeachtet statistisch nach dem Logrank-Test nicht signifikant ( $p=0,0792$  und  $p=0,1199$ ).

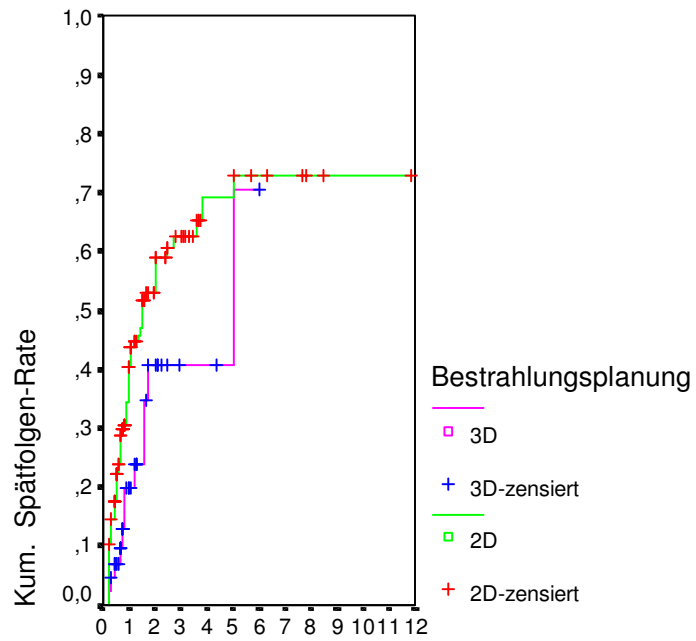


Abb.45: Spätfolgenraten der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich der Vagina

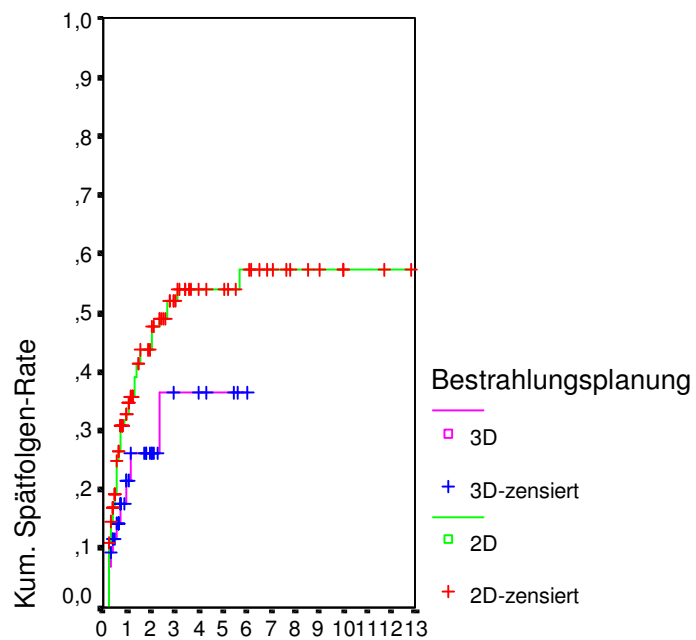


Abb.46: Spätfolgenraten der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich des harnableitendes System

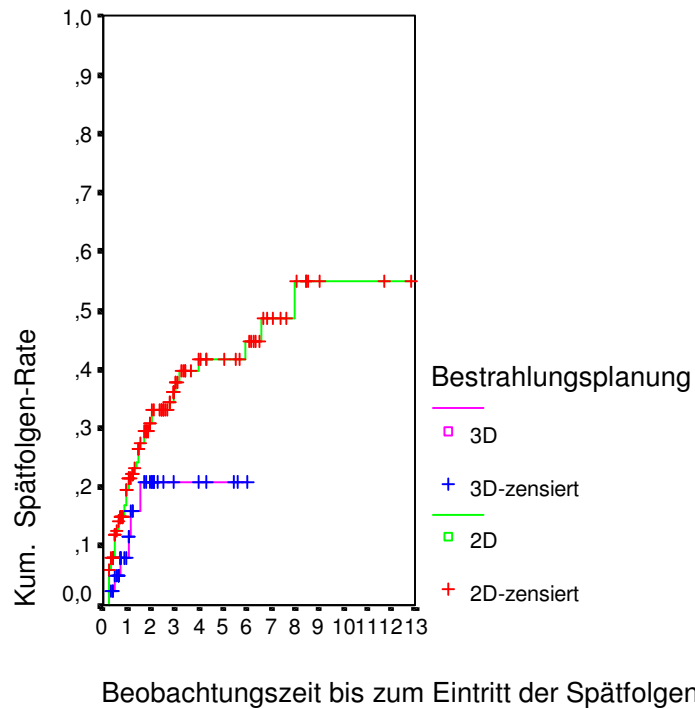
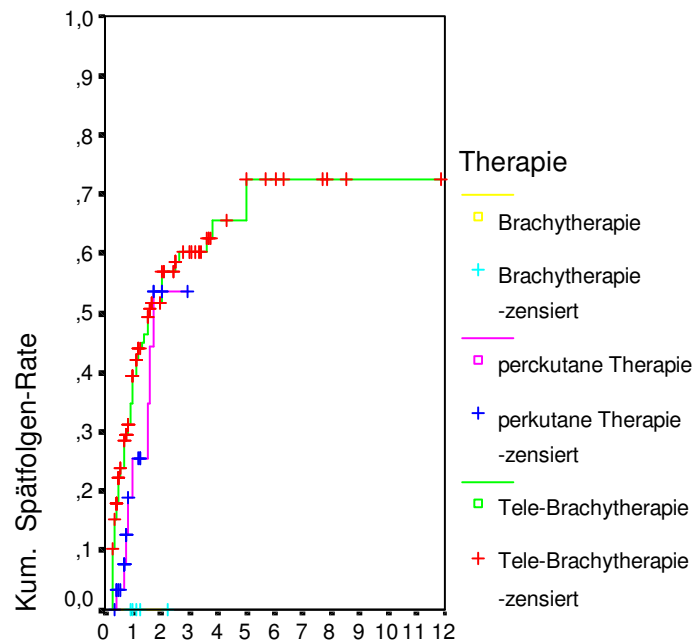


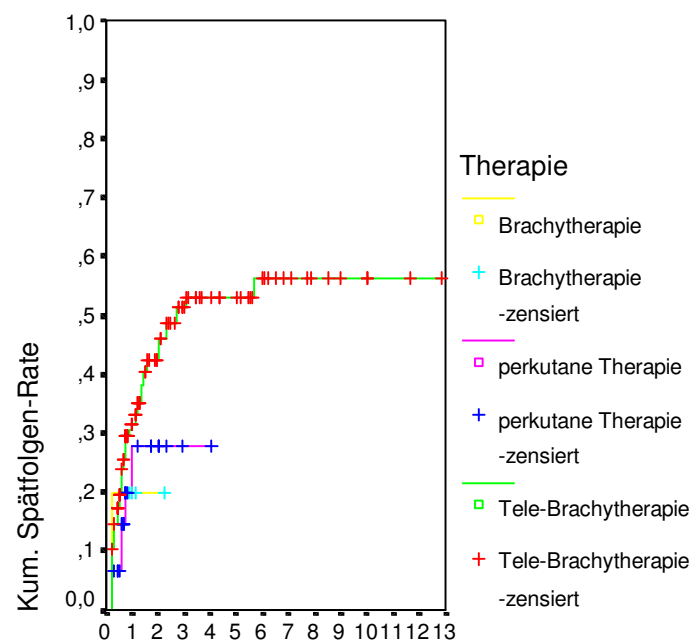
Abb.47: Spätfolgenraten der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich des Gastrointestinaltraktes

Der Vergleich der Spätfolgenraten auf Vagina, harnableitendes System und Gastrointestinaltrakt getrennt nach der applizierten Therapie zeigt, dass eine alleinige perkutane Radiatio spätfolgenärmer, als eine Tele-Brachytherapie ist. Dies wird aus den folgenden Abbildungen (Abb.48 bis 50) sichtbar. Es konnte bei allen 3 Untersuchungen laut Logrank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden ( $p=0,0920$ ;  $p=0,2916$ ;  $p=0,4483$ ).



Beobachtungszeit bis zum Eintritt der Spätfolgen

Abb.48: Spätfolgenraten der Strahlentherapieregime bezüglich der Vagina



Beobachtungszeit bis zum Eintritt der Spätfolge

Abb.49: Spätfolgenraten der Strahlentherapieregime bezüglich des harnableitendes Systems

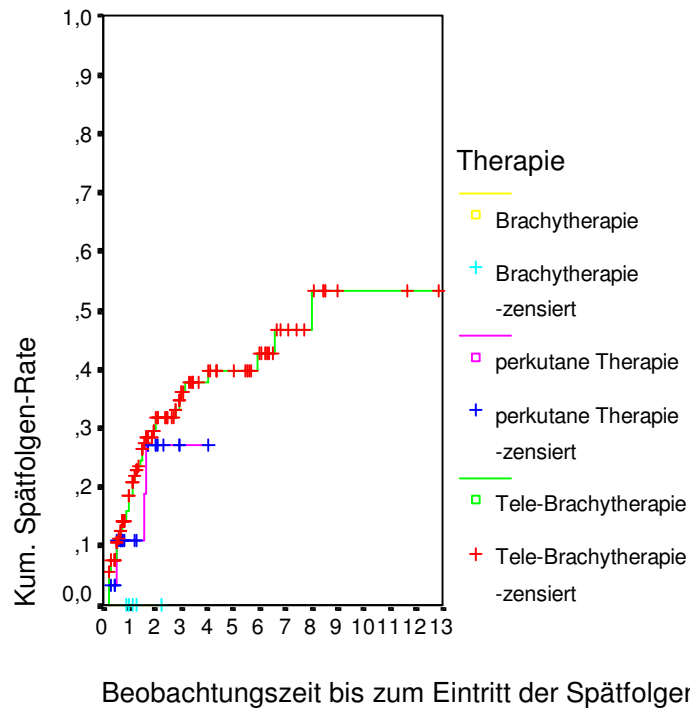


Abb.50: Spätfolgenraten der Strahlentherapieregime bezüglich des Gastrointestinaltraktes

#### 6.7.4 Spätfolgenrate nach eingestrahelter Dosis

Die Untersuchung der Spätfolgenrate in Abhängigkeit der applizierten perkutanen Dosis erfolgte getrennt nach den, in Kapitel 6.3.3 definierten, Afterloadingdosen.

Hier konnte erneut die Gruppe mit einer perkutanen Dosis  $> 45$  Gy mangels Patientenanzahlen nicht dargestellt werden.

Die Tab. 31, 32 und 33 stellen die Spätfolgenraten auf Vagina, harnableitendes System und Gastrointestinaltrakt bei einer perkutanen Dosis von  $\leq 45$  Gy dar.

Tab.31: Spätfolgenrate der Vagina bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy getrennt nach Afterloadingdosen

Spätfolgen-Rate	$< 36$ Gy	$= 36$ Gy	$> 36$ Gy
1 Jahr	43,3 %	38,2 %	33,3 %
2 Jahre	54,7 %	59,6 %	
3 Jahre	54,7 %	64,1 %	
4 Jahre	63,7 %	68,1 %	
5 Jahre	81,9 %	72,1 %	



Es wird deutlich, dass bei einer perkutanen Dosis von  $\leq 45$  Gy und einer Afterloadingdosis von 36 Gy nach 5 Jahren die niedrigste Spätfolgenrate in Bezug auf die Vagina zu verzeichnen ist. Bei einer Afterloadingdosis  $< 36$  Gy sind höhere Spätfolgenraten nachweisbar.

Bezüglich des harnableitenden Systems ist bei einer Afterloadingdosis von 36 Gy die Spätfolgenrate nach 3 Jahren am geringsten. Bei niedrigerer als auch bei höherer Afterloadingdosis steigt die Spätfolgenrate (Tab.32) an.

Tab.32: Spätfolgenrate des harnableitenden Systems bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy getrennt nach Afterloadingdosen

Spätfolgen-Rate	$< 36$ Gy	$= 36$ Gy	$> 36$ Gy
1 Jahr	43,3 %	29,0 %	11,1 %
2 Jahre	60,3 %	41,1 %	55,6 %
3 Jahre	66,0 %	46,4 %	55,6 %

In Bezug auf den Gastrointestinaltrakt ist bei einer perkutanen Dosis von 45 Gy und einer Afterloadingdosis von 36 Gy nach 4 Jahren die niedrigste Spätfolgenrate zu verzeichnen. Sowohl bei einer Afterloadingdosis größer als auch kleiner 36 Gy zeigen sich höhere Spätfolgenraten (Tab.33).

Tab.33: Spätfolgenrate des Gastrointestinaltraktes bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy getrennt nach Afterloadingdosen

Spätfolgen Rate	$< 36$ Gy	$= 36$ Gy	$> 36$ Gy
1 Jahr	14,6 %	20,2 %	14,3 %
2 Jahre	25,3 %	33,7 %	42,9 %
3 Jahre	32,0 %	35,6 %	71,4 %
4 Jahre	50,5 %	35,6 %	71,4 %

### 6.7.5 Belastungsmessung an Harnblase und Rektum

Die Untersuchung der Strahlenbelastungswerte an Harnblasenvorderwand und Rektum bei Patientinnen mit Spätfolgen an Harnblase und Rektum gegenüber Patientinnen ohne Spätfolgen an diesen Organen ist in den Abb.46 und 47 mittels Boxplots dargestellt.

Im Gruppenvergleich (Spätfolgen am Harntrakt/keine Spätfolgen am Harntrakt) ist aus dem Boxplot (Abb.52) ersichtlich, dass sich der Median und die Streuung der Gesamtbelastungsmessung in der Harnblasenvorderwand annähernd gleichen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt mit  $p=0,558$  keinen signifikanten Unterschied.

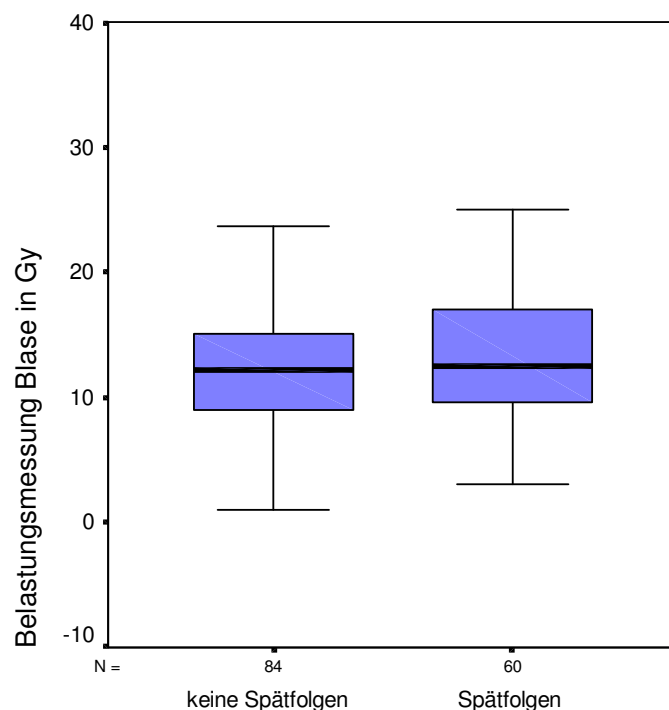


Abb.51: Vergleich Gesamtbelastungsmessungen bei Patientinnen mit und ohne Spätfolgen am Harntrakt

In Bezug auf die Gesamtbelastungsmessung am Rektum sind bei diesem Gruppenvergleich (Spätfolgen am Gastrointestinaltrakt/ keine Spätfolgen am Gastrointestinaltrakt), wie in Abb.53 dargestellt, Median und Streuung ebenfalls annähernd identisch. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte mittels Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,544$ ) ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

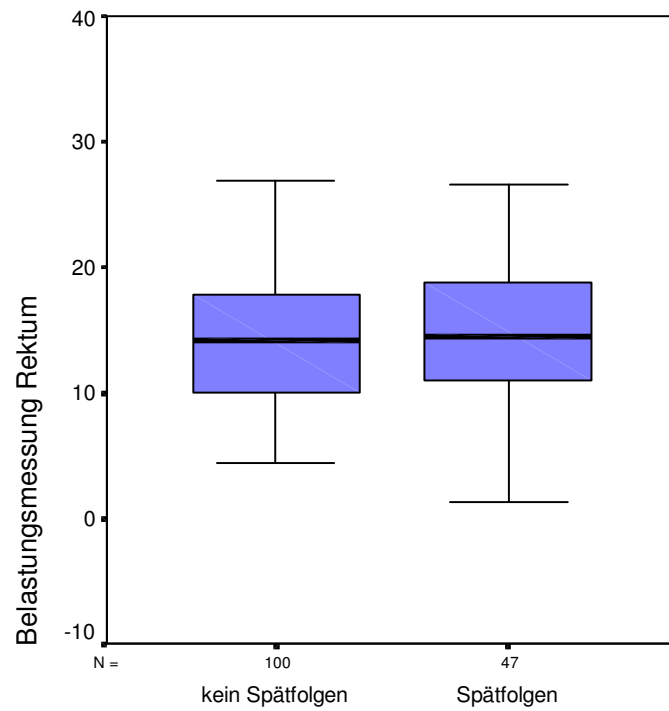


Abb.52: Vergleich Gesamtbelastungsmessungen bei Patientinnen mit und ohne Spätfolgen am Gastrointestinaltrakt

## **7 Diskussion**

Die gewonnenen Ergebnisse stellen eine Auswertung retrospektiv erhobener Daten von 192 Patientinnen, die in der Zeit vom 01.01.1987 bis 31.12.2000 in der Abteilung Strahlentherapie der Radiologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena aufgrund eines Karzinoms der Cervix uteri primär radioonkologisch therapiert wurden, dar. Die Untersuchung stand vor allem unter dem Aspekt der Berücksichtigung des technischen Fortschrittes in der Bestrahlungsplanung. Sie stellt eine Qualitätskontrolle der eigenen Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten im Vergleich zur Literatur dar.

Es sei vorab gestellt, dass die vorliegende retrospektive Untersuchung in Bezug auf ihre Aussagekraft dahingehend eine leichte Einschränkung erfährt, dass die Erstellung von Anamnese, Diagnostik, Therapie und Nachbetreuung von einer Vielzahl unterschiedlicher Ärzte vorgenommen wurde. Es gilt weiterhin zu berücksichtigen, dass die einzelnen Gruppen bezüglich ihrer Fallzahlen differieren und die Aussagekraft ebenfalls etwas beschränken.

### **7.1 Patientengut und anamnestische Daten**

Das Zervixkarzinom gilt vorwiegend als ein Karzinom der älteren und alten Frau in der Postmenopause mit einem Hauptaltersgipfel zwischen 60 und 64 Jahren und einem niedrigeren Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren (Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002). Diese Aussage kann in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. 82,3 % der Patientinnen befanden sich zum Diagnosezeitpunkt in der Menopause. Der Altersgipfel liegt zwischen 70 und 79 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren. Unter dem Gesichtspunkt der primären Strahlentherapie der Zervixkarzinome liegt das Durchschnittsalter in dem der Literatur entsprechenden Bereich (Choy et al., 1993; Potter et al., 2000).

Die Mittelwerte des Diagnosealters der einzelnen FIGO-Stadien lassen nur minimale Unterschiede erkennen. Dies steht im Widerspruch zur Literatur, die mit steigendem FIGO-Stadium eine Zunahme des Durchschnittsalters der Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom beschreibt (Pfleiderer, 2000).

Das FIGO-Stadium I zeigt mit einem Mittelwert von 68,5 Jahren den höchsten Wert. Dies könnte auf die begrenzte Anzahl der primär radiotherapierten Patientinnen im FIGO-

Stadium I, in dem die Operation und nicht die Strahlentherapie als primäre Therapie der Wahl gilt, zurückgeführt werden.

Die Stadienverteilung der Zervixkarzinome erfolgte nach der FIGO-Klassifikation.

Das Gros der Patientinnen dieser Untersuchung findet sich im FIGO-Stadium II (32 %) und III (45 %). Die FIGO-Stadien I und IV sind mit 15 % und 8 % deutlich niedriger vertreten. Dies ist wiederum auf die Vorauswahl der primär radiotherapierten Patientinnen zurückzuführen. Die Radiotherapie des Zervixkarzinoms kommt in Deutschland laut Bonner Manual (2001) vor allem bei ausgedehntem Tumorbefall im kleinen Becken im FIGO-Stadium III und IVa, zudem vielfach schon im FIGO-Stadium IIb zum Einsatz. Im FIGO-Stadium IV findet die Strahlentherapie oft nur noch unter palliativem Gesichtspunkt statt. Durch die verbesserten Screeningprogramme werden viele Zervixkarzinome in sehr frühen Stadien bzw. schon in ihren Vorstufen (CIN, insbesondere der hochgradigen intraepithelialen Veränderungen CIN III und dem Carcinoma in situ) diagnostiziert und nach histologischer Abklärung operativen Techniken zugeführt (Baltzer, 1999).

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem FIGO-Stadium die Häufigkeit der bei Diagnose befallenen regionalen Lymphknoten zunimmt. Allerdings lagen hier die Häufigkeiten mit 3,6 %, 10 %, 20,7 % und 23,5 % in den FIGO-Stadien I, II, III, und IV deutlich unter dem Literaturniveau. Heilmann und Kreienberg geben im FIGO-Stadium I 5,3 %, im FIGO II 17,4 % und im FIGO III 31,4 % befallene regionale Lymphknoten an (Heilmann und Kreienberg, 2001).

In Bezug auf die Histologie konnten in der vorliegenden Untersuchung 82 % Plattenepithelkarzinome, 6 % Adenokarzinome, 3 % Karzinome vom Mischtyp und 2 % undifferenzierte Karzinome eruiert werden. In der Literatur wird über die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen von 84 % bis 92 % und Adenokarzinomen von 6 % bis 11 %, berichtet. Somit liegt das Krankengut im beschriebenen Bereich (Maaßen und Baltzer, 1991; Choy et al., 1993; Bjørn et al., 2000).

Die Bestimmung des histologischen Gradings der Zervixkarzinome wurde vor allem in den ersten Beobachtungsjahren dieser Untersuchung nur ungenügend durchgeführt. Bei 42 % der Patientinnen konnte kein Grading eruiert werden.

Häufigstes Symptom, das zur Diagnose Zervixkarzinom führte, stellte die vaginale Blutung dar. 76,6 % der Patientinnen des vorliegenden Patientengutes wiesen vaginale Blutabgänge auf. Als weitere Symptomatiken wurden Schmerzen, insbesondere im Unterbauch, vaginaler Fluor, Beschwerden seitens des harnableitenden Systems und Gewichtsveränderungen von den Patientinnen angegeben. Damit konnten im vorhandenen

Patientengut die typischen Symptomaten des Zervixkarzinoms bestätigt werden. Laut Literatur stellen vor allem zyklusunabhängige Blutabgänge und vaginaler Fluor die Frühsymptome des Zervixkarzinoms dar, die bereits schon Zeichen eines fortgeschrittenen Karzinoms sind (Pfleiderer, 2000). Die Spätsymptome - Zeichen des Tumoreinbruchs in angrenzende Organe (Ureter, Harnblase, Darm, Beckengefäße und Nervenplexus) - konnten ebenfalls im Patientengut eruiert werden (Pfleiderer, 2000).

Des weiteren wurde untersucht, in welcher Häufigkeit, die beim Endometriumkarzinom bekannten typischen Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, gleichfalls bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom auftreten. In dieser Untersuchung wiesen 28 % der Patientinnen eine Adipositas, 10 % eine arterielle Hypertonie und 9 % einen Diabetes mellitus auf. Diese Werte sind deutlich geringer als beim Endometriumkarzinom, bei dem durchschnittlich bis zu 50 % der Patientinnen an Adipositas, bis zu 40 % an arterieller Hypertonie und bis zu 15 % an Diabetes mellitus erkranken (Sivridis et al., 1998). Demzufolge sollten auch Patientinnen mit diesen Risikofaktoren im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen nicht nur bezüglich des Endometriumkarzinomes, sondern auch im Hinblick auf das Zervixkarzinom sorgfältig beobachtet werden.

Hinsichtlich der Anamnesedauer wurden in diesem Patientengut 50 % innerhalb eines Monats der Diagnose Zervixkarzinom zugeführt. Dies bestätigt die Aussage der verbesserten Diagnostik und vor allem auch der sorgfältigeren Aufklärung der Patientinnen, die frühzeitig ihren Gynäkologen insbesondere bei postmenopausalen oder zyklusunabhängigen vaginalen Blutabgängen aufsuchen.

## **7.2 Überlebensraten**

Die Überlebensraten wurden zunächst für das Gesamtkrankengut ermittelt. Die 5-JÜLR bei allen nachweislich am Tumor verstorbenen Patientinnen liegt bei 46 %. Die 5-JÜLR im Gesamtkrankengut, in denen alle Sterbefälle berücksichtigt wurden, lag mit 31,3 % etwas niedriger. Dies ist mit dem relativ hohen Durchschnittsalter des Patientengutes, das 63,6 Jahre beträgt, zu erklären. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko für kardiovaskuläre, pulmonale, metabolische und neurologische Erkrankungen stark an. In dieser Untersuchung starben 20 Patientinnen (17,4 %) nachweislich nicht am Tumorgeschehen.

In der Literatur wurden bei primärer Radiotherapie Gesamtüberlebensraten von 47 % bis 58 % beschrieben (Weghaupt und Kucera, 1980; Sommer et al., 1984; Wang et al., 1997; Roberts et al., 2000). Somit liegt das Gesamtüberleben in dem von den Autoren angegebenen Intervallen.

Die Analyse der Überlebensraten getrennt nach dem Diagnosealter zeigt, dass die kleiner 55-jährigen sowie die größer 75-jährigen die niedrigsten 5-Jahres-Überlebensraten aufzeigen. Dies bekundet Übereinstimmung mit der Literatur. Sehr junge Patientinnen mit Zervixkarzinomen zeigen signifikant ungünstigere tumorfreie Überlebensraten und weisen eine schlechtere Prognose auf (Pernot, 1995; Pfeiderer, 1996; Braillet et al., 1997; Wendt, 1998; Möbus, 2001). Ältere Patientinnen in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand mit fortgeschrittenen Zervixtumoren können akzeptable Überlebensraten erreichen (Lindegård et al., 2000). Im vorliegenden Patientengut konnte eine 5-JÜLR der über 75-jährigen Patientinnen von lediglich 12,1 % erreicht werden. Allerdings fanden mögliche therapieerfolgslimitierende Begleiterkrankungen keine Berücksichtigung.

Die Überlebensraten getrennt nach den FIGO-Stadien zeigen einen signifikanten Unterschied: Je höher das FIGO-Stadium und demzufolge fortgeschrittener der Tumor, desto niedriger sind die Überlebensraten.

Im FIGO-Stadium I konnte in der vorliegenden Untersuchung eine 3-Jahres-Überlebensrate von 82,8 % ermittelt werden. In dieser Untersuchung wurden nur die Patientinnen mit einem FIGO-Stadium I radiotherapiert, bei denen primär Inoperabilität oder der besondere Wunsch zur Strahlentherapie bestand. Potter verzeichnete in seiner Untersuchung eine 3-Jahres-Überlebensrate im Stadium Ib von 77,1 % (Potter et al., 2000). Damit liegt die 3-Jahres-Überlebensrate etwas über diesem Wertebereich. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Untersuchung das FIGO-Stadium I gesamtheitlich betrachtet wurde und die relativ geringe Anzahl der erfassten Patientinnen im FIGO-Stadium I (28 Patientinnen entsprechen 14,6 % des Gesamtkrankengutes) die Aussagekraft mindert. In der weiteren Literatur werden im FIGO-Stadium I 5-Jahres-Überlebensraten von 64 % bis 92 % beschrieben (Perez, 1987; Lovidhaya et al., 2000; Heilmann und Kreienberg, 2001). Ähnlich dazu gestalten sich die Überlebensraten im Stadium FIGO-IV. Hier konnte eine 2-Jahres-Überlebensrate von 46,7 % erzielt werden. Eine weitere Beobachtung war aufgrund der Zensierung der Patientinnen (erschöpfte Recherchemöglichkeit, keine weitere Nachsorge) nicht möglich.

Am besten konnten die 5-JÜLR im FIGO-Stadium II und III, die mit 31,8 % und 45,8 % das Gros des Gesamtkrankengutes ausmachten, untersucht werden. Im FIGO-Stadium II wurde eine 5-JÜLR von 48 % und im FIGO-Stadium III von 32,1 % erzielt. Im Vergleich dazu die aktuelle Literatur (Tab.34 und 35).

Tab.34: 5-JÜLR im FIGO-Stadium II

Untersuchung	5-JÜLR in %
Heilmann und Kreienberg, 2001	56-89
Bjørn et al., 2000	58
Lorvidhaya et al.,2000	73-81,1
Dunst, 1999	60-70
Benedt et al., 1998	63,7-64,6
Kagei et al., 1998	77
Kapp et al., 1997	57
Choy et al., 1993	72-82
Perez, 1987	60-75

Tab.35: 5-JÜLR im FIGO-Stadium III

Untersuchung	5-JÜLR in %
Heilmann und Kreienberg, 2001	34 (25-64)
Bjørn et al., 2000	20
Lorvidhaya et al.,2000	47,8-50,3
Dunst, 1999	40-50
Benedt et al., 1998	36,3- 41,7
Kagei et al., 1998	50
Kapp et al., 1997	46
Komaki et al., 1995	45-55
Chatani et al., 1994	45-55
Choy et al., 1993	50-51,5
Perez, 1987	25-48

Man muss jedoch beachten, dass in der eigenen Untersuchung die FIGO-Stadien nicht in die einzelnen Subtypen unterteilt wurden. Es wurden alle Patienten ungeachtet des Stadiums a oder b zum übergeordnetem FIGO-Stadium zusammengefasst. Dies findet



seine Ursache in der aktenkundig teils nicht beschriebenen Unterteilung der einzelnen FIGO-Stadien. Um bei der Auswertung eine Vereinheitlichung zu treffen, wurden alle Patientinnen eines Stadiums zusammen gruppiert. In der Literatur hingegen erfolgt die Angabe der Überlebensraten in den einzelnen FIGO-Stadien meist getrennt nach den o.g. Subgruppen. In Bezug auf das FIGO-Stadium II liegen unsere 5-JÜLR im Bereich der Literatur, jedoch nahe am minimalen Grenzwert. Hinsichtlich des FIGO-Stadiums III liegen die 5-JÜLR ebenfalls im angegebenen Literaturintervall, indes auch hier eher am unterem Grenzwert. Dies könnte seine Ursache in der Zusammenfassung der einzelnen Subtypen der Tumorstadien haben, da auch in der Literatur merkliche Unterschiede zwischen den Überlebensraten der FIGO-Stadien IIa und IIb bzw. zwischen IIIa und IIIb angegeben werden (Tab.36 und 37).

Tab.36: Vergleich der 5-JÜLR zwischen den Subtypen im FIGO-Stadium II

Autor	FIGO II a	FIGO IIb
Heilmann und Kreienberg, 2001	74 %	62 %
Benedt et al., 1998	64,6 %	63,7 %
Perez, 1987	75 %	60-65 %

Tab.37: Vergleich der 5-JÜLR zwischen den Subtypen im FIGO-Stadium III

Autor	FIGO IIIa	FIGO IIIb
Benedt et al., 1998	36,3 %	41,7 %
Horiot et al., 1988	62 %	50 %

Weiterhin sollte beachtet werden, dass die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms durch den untersuchenden Gynäkologen klinisch-diagnostisch durch Spiegel- und Tastbefund sowie durch Sonografie und intravenöse Pyelografie erfolgt.

CT und MRT stellen vor allem bei ausgedehnten Zervixkarzinomen weitere nützliche bildgebende Verfahren dar (Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002). In einer von Baltzer 1984 veröffentlichten Untersuchung (Baltzer et al., 1984), in der die präoperative klinische Stadieneinteilung von Zervixkarzinomen mit der histologischen Diagnose nach Hysterektomie verglichen wurde, stimmte nur bei 61 % der Patientinnen das FIGO-Stadium überein. Bei 16 % wurde das Stadium unter- und bei 23 % überbewertet. Da bei einer primären Radiatio keine Überprüfung des Stadiums mittels operativem Befund

möglich ist und nur die histopathologische Beurteilung der Tumorausdehnung eine zuverlässige Aussage bezüglich der Prognose erlaubt (Köhler et al., 2001), bleibt die Stadieneinteilung vorwiegend vom jeweiligen Untersucher abhängig. Die Stadieneinteilung der untersuchten Patientengruppe wurde von verschiedensten Gynäkologen in den einzelnen Kliniken vorgenommen und erreicht somit eine etwas eingeschränkte Aussagekraft.

Die Überlebensraten getrennt nach dem Therapieregime zeigen, dass eine Tele-Brachytherapie signifikant höhere Überlebensraten als eine alleinige perkutane Radiatio aufweist. Während bei einer Tele-Brachytherapie nach 5 Jahren noch 52,3 % der Patientinnen lebten, waren nach 4 Jahren alle Patientinnen, die mit einer alleinigen perkutanen Radiatio therapiert wurden, verstorben. Dies bestätigt das Therapieziel der Brachytherapie, bei der hohe Strahlendosen direkt am tumortragendem Teil der Cervix uteri erzielt werden und die maßgeblich für die lokale Tumorkontrolle verantwortlich ist. In einer 1999 von Logsdon und Eifel veröffentlichten Untersuchung (Logsdon and Eifel, 1999) besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den 5-JÜLR bei Patientinnen mit alleiniger perkutaner Bestrahlung und einer Tele-Brachytherapie (24 % vs. 45 %).

Allerdings müssen diesbezüglich in unserer Untersuchung die höchst unterschiedlichen Fallzahlen berücksichtigt werden. Während 154 Patientinnen des vorliegenden Patientengutes eine Kombinationsbehandlung (perkutane Radiatio und Brachytherapie) erhielten, betrug die Fallzahl der alleinig teletherapierten Patientinnen mit 32 nur ein Fünftel derer, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden. Ferner ist zu berücksichtigen, dass 34,4 % der ausschließlich teletherapierten Patientinnen das prognostisch ungünstige FIGO-Stadium IV aufwiesen, währenddessen nur 2 % der Patientinnen mit einer Kombinationsbehandlung dieses Stadium zugeschrieben bekamen. Eine ähnliche Konstellation stellt das FIGO-Stadium I dar, das 3,1 % der alleinig teletherapierten und 16,2 % der Patientinnen mit einer Kombinationstherapie zugewiesen bekamen.

Die o.g. große Bedeutung der Afterloadingtherapie konnte durch eine weitere Untersuchung bestätigt werden. Bei Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie, die eine perkutane Dosis von kleiner gleich 45 Gy verabreicht bekamen, wurde der Einfluss der Afterloadingdosis auf die Überlebensraten untersucht. Dabei konnten die höchsten Überlebensraten bei einer Afterloadingdosis von 36 Gy erzielt werden. Eine niedrigere Afterloadingdosis zeigt schlechtere Überlebensraten. Dies bekräftigt erneut die Literaturaussage, dass der große Erfolg der Brachytherapie auf das Erzielen hoher

Strahlendosen direkt am Tumorgewebe zurückzuführen ist. Dieser Aspekt ist für eine erfolgreiche strahlentherapeutische Tumorbehandlung von immenser Bedeutung und rechtfertigt die zum Teil bewusst akzeptierten möglichen Nebenwirkungen.

Untersucht man die Überlebensraten nach dem Grading getrennt, so ist die grafische Tendenz sichtbar, dass mit zunehmendem Malignitätsgrad die Überlebensraten sinken. Dies bestätigt auch die Literatur. Indes sind die Aussagen der vorliegenden Untersuchung diesbezüglich nur unter Vorbehalt zu bewerten, da nur bei etwa der Hälfte der Patientinnen das Grading bestimmt wurde.

Eine wichtige Frage der vorliegenden Untersuchung stellt der Vergleich der Überlebensraten in Bezug auf das Bestrahlungsplanungssystem dar. Aufgrund des technischen Fortschrittes wurde im Februar 1996 das dreidimensionale Bestrahlungsplanungssystem eingeführt und die Bestrahlung der Patientinnen mit einem Karzinom der Cervix uteri mit diesem System geplant. Mit der dreidimensionalen Planung der perkutanen Beckenbestrahlung konnten nun sowohl die Gegenfelder als auch die eventuell nachfolgende biaxiale Pendelung individuell in Abhängigkeit der vorliegenden anatomischen Verhältnisse angepasst werden. Die Planung der Brachytherapie erfolgte ebenfalls viel präziser auf der Basis sagitaler Schnittbilder. Im Gegensatz dazu stand die zweidimensionale Bestrahlungsplanung, bei der der Bestrahlungsplan über standardisierte Gegenfelder und eine standardisierte biaxiale Pendelung sowie die nachfolgende Afterloadingtherapie nach sogenannten Standardplänen realisiert wurde.

Vergleicht man die reinen Überlebensraten, so zeigt die dreidimensionale Bestrahlungsplanung keine Verbesserung der Überlebensraten. Die Überlebensraten befinden sich unter dem Niveau der Überlebensraten bei den Patientinnen, deren Bestrahlungsplan mittels zweidimensionalem Bestrahlungsplanungssystem angefertigt wurde. Betrachtet man indes die Fallzahlen, so ist auffallend, dass im Gegensatz zur zweidimensionalen Bestrahlungsplanung mit 145 Patientinnen nur 45 Patientinnen eruiert werden konnten, die diese moderne Form der Bestrahlungsplanung erhalten haben. Zudem sind die Stadienverteilungen in beiden Gruppen höchst unterschiedlich. Während die Dosisverteilung von 24,4 % der Patientinnen mit dem prognostisch schlechteren FIGO-Stadium IV und nur 6,6 % mit dem prognostisch günstigeren Stadium I dreidimensional geplant wurden, erfolgte bei 2,7 % im Stadium IV und bei 16,2 % im Stadium I eine zweidimensionale Bestrahlungsplanung. In den FIGO-Stadien II und III traten ebenfalls differente Gruppengrößen zwischen zwei- und dreidimensionaler Bestrahlungsplanung auf: 29,3 % vs. 40,0 % im FIGO-Stadium II sowie 51,0 % vs. 28,9 % im FIGO-Stadium III.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Hälfte aller Patientinnen mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung eine alleinige perkutane Radiatio aufgrund Kontraindikationen zur Brachytherapie erhielten. Bei den Patientinnen mit zweidimensionaler Planung erhielten nur 6,1 % eine alleinige Teletherapie. Laut Literaturlage und durch die vorliegende Untersuchung bekräftigend, bringt die Kombinationsbehandlung einer perkutanen Strahlentherapie und einer Brachytherapie die größten Überlebensvorteile (Logsdon and Eifel, 1999).

Ein ähnliches Ungleichgewicht zeigt sich beim Vergleich des Diagnosealters in beiden Gruppen. Vor allem im prognostisch ungünstigen Diagnosealter von größer, gleich 75 Jahren befinden sich 40 % der dreidimensional geplanten Patientinnen mit einem Karzinom der Cervix uteri und nur 20 % der zweidimensional geplanten Patientinnen.

Aufgrund dieser höchst unterschiedlichen Gruppenkonstellation bezüglich der, auch mittels multifaktorieller Regressionsanalyse nach Cox bestätigten, prognoserelevanten Faktoren FIGO-Stadium, Diagnosealter und Therapieregime könnten diese minimal schlechteren Überlebensraten der laut Studienlage verbesserten dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erklärt werden.

Der Vergleich zwischen zwei- und dreidimensionaler Bestrahlungsplanung bei Patientinnen mit gleichen perkutanen Bestrahlungsdosen ( $\leq 45$  Gy,  $> 45$  Gy) zeigt gleiche Überlebensraten bei einer perkutanen Dosis kleiner gleich 45 Gy. In der Gruppe mit einer perkutanen Dosis größer 45 Gy sind die 3-Jahres-Überlebensraten bei den Patientinnen mit einem dreidimensional geplanten Strahlenplan schon minimal höher als bei den zweidimensional geplanten, obwohl diese Gruppen ebenfalls beträchtliche Unterschiede bezüglich des FIGO-Stadiums und des Diagnosealters aufweisen. Dies zeigt eine erste Tendenz der Verbesserung der Überlebensraten durch das dreidimensionale Bestrahlungsplanungssystem. Diese Aussage wird weiter durch den Vergleich der Überlebensraten zwischen einem zwei- und dreidimensionalen Bestrahlungsplanungssystem der Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie untermauert. Hier konnte ebenfalls ein 5-Jahres-Überlebensvorteil der Patientinnen mit dem dreidimensionalen Planungssystem erzielt werden (68,2 % vs. 51,1 %). Ein gleichsinniger Überlebensvorteil zeigt sich bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung bei Patientinnen mit einer alleinigen perkutanen Radiatio (20 % vs. 12,5 %).

Zusammenfassend zeigt sich bei gleichen radiotherapeutisch eingesetzten Techniken eine Verbesserung der Überlebensraten der Patientinnen, deren Bestrahlungsplan dreidimensional erstellt worden ist. Dies beruht vor allem auf der Kenntnis der tatsächlich

vorliegenden Tumorausdehnung, so dass, insbesondere in Bezug auf die Lage der Risikoorgane, die Referenzdosen exakt festgelegt und die Toleranzdosen individuell ausgenutzt werden können. Folglich wird das nicht zu vernachlässigende Risiko von Über- und Underdosierungen an den kritischen Organen und am Tumorgewebe reduziert.

### **7.3 Rezidivraten**

Laut Literaturangabe (Schnürch und Bender, 1999) erleidet jede 3. Zervixkarzinompatientin ein Rezidiv. Diese Aussage kann durch die vorliegende retrospektive Untersuchung, in der eine Gesamtrezidivrate von 28,1 % eruiert werden konnte, bestätigt werden. Ein wesentlicher Risikoindikator für das Auftreten eines Rezidivs stellt das FIGO-Stadium dar. In der Literatur werden Rezidivraten von 19 % im FIGO-Stadium Ib, über 34 % im FIGO-Stadium IIa, 38 % im FIGO-Stadium IIb, 62 % im FIGO-Stadium III und 96 % im FIGO-Stadium IV beschrieben (Perez et al., 1995). Die Zunahme der Rezidivraten mit zunehmendem FIGO-Stadium, kann in dieser Untersuchung ebenfalls gezeigt werden. Allerdings weichen die Rezidivraten (FIGO I 7,1 %, FIGO II 26,2 %, FIGO III 37,5 % und FIGO IV 20 %) zum Teil deutlich von den vorangegangenen Raten ab. Es gilt dabei jedoch zu berücksichtigen, dass sich in den FIGO-Stadien III und IV die Rezidivproblematik als sehr diffizil erweist. Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums und der damit verbundenen höheren Rate an fehlender Remission (NC) und Progredienz der Tumorerkrankung (PD) nach erfolgter Radiotherapie ist es zu diskutieren, ob de facto in diesen Stadien alle Rezidivfälle eindeutig definierte Rezidive darstellen oder eher im Sinne einer Tumorprogredienz zu werten sind.

In Bezug auf das Rezidivgeschehen in Abhängigkeit des Diagnosealters zeigen sich bei den Patientinnen, deren Zervixkarzinom in frühem Alter (kleiner 55 Jahre) diagnostiziert wurde, signifikant höhere Rezidivraten bzw. niedrigere Rezidivfreiheiten. Dies steht im Einklang mit den niedrigen 5-JÜLR dieser Patientengruppe und der laut Literatur beschriebenen ungünstigeren Prognose der jungen Patientinnen mit einem Zervixkarzinom (Pfleiderer, 1996; Wendt, 1998).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die alleinigen Lokalrezidive mit 10,9 % den größten Anteil, gefolgt von isolierten Fernmetastasen von 7,2 %. In der Literatur werden Lokalrezidivraten von 16 % bis 21 % (Wang et al., 1997; Lorvidhaya, 2000) und

Fernmetastasenraten von 8 % bis 19 % (Schultz-Wendtland et al., 1990; Perez et al., 1995; Wang et al., 1997; Lorvidhaya, 2000) angegeben.

Im Vergleich zu o.g. Literatur liegen sowohl die Lokalrezidivraten als auch die Fernmetastasenraten leicht unter dem Literaturniveau.

Bis zu 2/3 aller lokoregionären Rezidive betreffen die Beckenwand (Schnürch und Bender, 1999). Dies konnte ebenfalls durch die vorliegende retrospektive Untersuchung bestätigt werden, in der sich 52,4 % der Lokalrezidive als Beckenwandrezidive und 47,6 % als zentrale Rezidive manifestierten.

Bezüglich der Fernmetastasierungslokalisation wurden nach einer Zusammenstellung von Fagundes bei diesen Patientinnen nach primärer Strahlentherapie in 21 % pulmonale Metastasen, in 11 % paraaortale Metastasen sowie in 7 % Wirbelkörpermetastasen gefunden (Fagundes, 1992). Im Vergleich zu o.g. Studie zeigten sich in unserer Untersuchung zum Teil abweichende Lokalisationen der Metastasen. Bei 35,6 % aller Patientinnen mit Fernmetastasen fanden sich diese im Skelettsystem, bei 28,6 % in der Lunge und bei 21 % als neu aufgetretene paraaortale Metastasen.

Die 5-JÜLR bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv unterscheiden sich signifikant. Dabei sind die 5-JÜLR der rezidivfreien Patientinnen deutlich höher (60,8 % vs. 19,8%).

Zur adäquaten Rezidivtherapie nach primärer Radiatio zählen vor allem operative Therapien (radikale Hysterektomie, Exenteration), selten eine erneute Radiotherapie. Ursache hierfür stellt zumeist die Ausreizung der Strahlenbelastung der kritischen Beckenorgane, Harnblase und Rektum, bei der vorausgegangenen primären Strahlentherapie dar.

Bezüglich dieser Rezidivtherapien existieren verschiedenste Literaturangaben, in denen jedoch zwischen den einzelnen Behandlungsarten unterschieden wird. Coleman ermittelte 1994 bei postradiogenen Patientinnen mit kleinen zervixständigen Karzinomrezidiven, die mittels einer radikalen Hysterektomie behandelt wurden, 5-JÜLR von 72 % (Coleman et al., 1994). Dagegen beschreibt Maneo 5-JÜLR von 49 % (Maneo et al., 1999). Die 5-JÜLR bei Patientinnen, die aufgrund eines Rezidivwachstums in Harnblase und/oder Rektum einer vorderen Exenteration (Entfernung der Harnblase) und/oder hinteren Exenteration (Entfernung des entsprechenden Rektumabschnittes) zugeführt wurden, zeigen je nach Untersuchung 5-JÜLR zwischen 16 % und 50 % (Lawhead et al., 1989; Janser et al., 1994; Schnürch et al., 1996; Numa et al., 1997). Im eigenen Patientengut wurden die Gesamtüberlebensraten ungeachtet der unterschiedlichen Rezidivtherapie errechnet. Eine

5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 19,8 % bestätigt die schlechte Gesamtprognose der Patientinnen mit einem Rezidiv eines Zervixkarzinoms.

Die Diskussion der 5-Jahres-Rezidivfreiheiten gemäß des Therapieregimes zeigt minimal höhere Rezidivfreiheiten bzw. niedrigere Rezidivraten bei einer Kombinationstherapie von Tele- und Brachytherapie im Vergleich zur alleinigen perkutanen Bestrahlung (58,1 % vs. 54,6 %). Auch diese minimale Verbesserung der rezidivfreien Raten nach 5 Jahren ist neben dem Anstieg der 5-JÜLR ein weiteres Indiz für die verbesserte lokoregionäre Kontrolle (Reduktion der zentralen Rezidive) durch den Einsatz der Brachytherapie. Zusammenfassend bestätigt die Literatur die nur äußerst unbefriedigenden lokalen Tumorkontrollraten einer alleinigen externen Bestrahlung im Vergleich zur kombinierten Tele-Brachytherapie (Komaki et al.,1995).

Im Hinblick auf die Frage der Veränderung der Rezidivraten nach Einführung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung zeigen sich gleiche Rezidivfreiheiten (58,7 % vs. 58,6 %). Beim Betrachten der einzelnen Rezidivfreiheiten bezüglich des Prozentsatzes zeigt sich keine Verbesserung der Rezidivraten durch die individuelle Bestrahlungsplanung. Allerdings steht auch hier die schon erläuterte Problematik der geringeren Anzahl der erfassten Patientinnen sowie deren, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patientinnen mit zweidimensionaler Bestrahlungsplanung), zu höheren FIGO-Stadien und Diagnosealter verschobenen Patientenanteilen.

Abschließend erfolgt darüber hinaus noch der Literaturvergleich der rezidivfreien Überlebensraten. Die rezidivfreien Überlebensraten betragen nach Angaben der Literatur 79,5 %, 70,0 %, 59,4 %, 46,1 %, 32,3 %, 7,8 % und 23,1 % in den FIGO-Stadien Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa und IVb (Lorvidhaya, 2000).

Für das FIGO-Stadium I konnte in der vorliegenden Untersuchung die rezidivfreie Überlebensrate (80,6 %) gemäss der o.g. Literaturangabe bestätigt werden. Im FIGO-Stadium II und III liegt sie mit 42,8 % und 23,7 % unter diesem Literaturniveau.

## 7.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen

Bei den Nebenwirkungen unterscheidet man laut RTOG (Radiation Therapy Onkology Group) zwischen akuten Nebenwirkungen (bis 90 Tage) und Spätfolgen, zu denen alle mit der vorangegangenen Strahlentherapie in Verbindung gebrachten Folgezustände ab dem 90. Tag zählen (Zimmermann et al., 2000). Strahlenfolgen sind vorwiegend pathohistologisch fassbare, z.T. chronisch irreversible Organveränderungen.

Die in dieser Untersuchung ermittelten Nebenwirkungen und Spätfolgen stellen in der Literatur erwähnte Folgen einer Strahlentherapie im Bereich des Beckens dar (Wulf und Flentje, 1998; Pfleiderer, 2000).

Der Vergleich mit der Literatur gestaltete sich schwierig, da in den modernen Untersuchungen die Nebenwirkungen nach Toxizitätskriterien [beispielsweise: Common Toxicity Criteria (CTC-Klassifikation), LENT/SOMA-Klassifikation] eingeteilt werden. Bei der Datenrekrutierung im Patientengut dieser Untersuchung wurden jedoch lediglich die Hautveränderungen nach der WHO-Graduierung eingeteilt. Alle anderen Nebenwirkungen wurden verbal beschrieben und mussten demzufolge getrennt ausgewertet werden.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen werden an den Organen und Organsystemen beschrieben, die direkt im Bestrahlungsfeld liegen. Die häufigste akute Nebenwirkung stellt die Diarrhoe dar. 110 Patientinnen (57,3 %) gaben eine Diarrhoe als akute Nebenwirkung der Bestrahlung an. Dies liegt leicht oberhalb der Werte aus der Literatur, die Diarrhoeaten von 40 bis 50 % angibt (Zimmermann und Kummermehr, 2000).

Es gilt jedoch die Subjektivität dieser Diarrhoeangabe zu berücksichtigen. Dabei bleibt es erneut zu diskutieren, ob tatsächlich alle angegebenen Diarrhoen eindeutig definierte Diarrhoen darstellen oder vielmehr noch im Sinne von physiologischen Stuhlveränderungen zu beurteilen sind.

Des Weiteren werden Nausea und Emesis als häufige Nebenwirkungen geschildert. Laut Feyer treten vor allem bei einer fraktionierten Bestrahlung des gesamten Abdomens bei 40 % bis 50 % der Patienten diese vegetativen Symptome auf (Feyer et al., 2000). Patientinnen mit einer Bestrahlung der Beckenregion haben ein geringeres emetogenes Risiko (Krook et al., 1991). In der vorliegenden Untersuchung lag die Nausea- und Emesisrate mit 29,2 % deutlich niedriger als in der o.g. Literatur. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass in der vorliegenden Untersuchung eine Beckenbestrahlung



durchgeführt wurde und akutes Erbrechen unmittelbar nach der Bestrahlung als direkter funktioneller Strahleneffekt angesehen wird (Feyer et al., 2000).

Veränderungen an der Haut stellen ebenfalls bedeutende akute Nebenwirkungen dar. Bei 41,7 % der Patientinnen konnten dermatologische Nebenwirkungen vom Erythem, über trockene und feuchte Epitheliolysen bis zu Hautnekrosen nachgewiesen werden.

Bei 25 % der Patientinnen traten fassbare organische Veränderungen an der Vagina auf.

Diese Rate liegt leicht unter dem Literaturniveau. Allerdings wurden in dieser Untersuchung Vaginalveränderungen im Sinne von Kohabitationsbeschwerden, die in der Literatur von bis zu 60 % der Patientinnen angegeben werden, nicht berücksichtigt (Richter und Feyerabend, 1996).

Bei 26 % der Patientinnen konnte ein allgemeines Schwächegefühl und eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit infolge der Radiotherapie eruiert werden. Dies deckt sich mit der Literatur, in der allgemeine Schwächeraten bei 20 % der Patientinnen ermittelt werden konnten (Feyer und Dörr, 2000).

Dies bestätigt erneut die These, dass die Radiotherapie in einem lokal begrenzten Bereich wie dem Becken Auswirkungen auf den gesamten Organismus zeigt.

Spätfolgen zeigen sich in unserem Patientengut vor allem an der Vagina. 40,3 % der Patientinnen geben im Zeitintervall größer 90 Tage nach primärer Radiotherapie noch vaginale Beeinträchtigungen infolge Verklebungen, Strikturen und Verkürzungen an. Bei 6 % der Patientinnen konnten Darmpassagestörungen in Form von intestinalen Obstruktionen (Subileus-, Ileuszustände) eruiert werden. Bei 20 % der Patientinnen bestanden Darmmotilitätsstörungen in Form von Diarrhoe und Obstipation. Dies entspricht der Literatur, in der von 20 % der Patientinnen Diarrhoen als Spätfolgen beschrieben wurden (Richter und Feyerabend, 1996). Eine typische Spätfolge nach Radiotherapie eines Zervixkarzinomes stellen chronische Zystitiden dar. In der vorliegenden Untersuchung traten bei 3,9 % der Patientinnen Harnblasenentzündungen auf. Dies liegt minimal über dem Literaturniveau, in dem eine Rate an chronischen Zystitiden mit 2 % beschrieben wird (Richter und Feyerabend, 1996). Bei 2 Patientinnen (1,1 %) konnte im Nachsorgeintervall eine Schrumpfblass diagnostiziert werden.

Eine schwerwiegende Spätfolge stellen die Fistelbildungen der Vagina zu Rektum und Harnblase dar. In den kurzgefassten Leitlinien von 2002 werden Fistelraten von 1 % rektovaginalen Fisteln und 2 % vesikovaginalen Fisteln beschrieben, die jedoch von unserer retrospektiven Untersuchung leicht überschritten wurden (Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002). In unserem Patientengut konnten 2,8 % vesikovaginale

und 2,2 % rektovaginale Fisteln eruiert werden. In einer von Perez publizierten Studie wird eine vesikovaginale Fistelrate von 0,6 % bis 2 % und eine rektovaginale Fistelrate von 0,8 % bis 3 % angegeben (Perez et al., 1999). Verglichen mit diesen o.g. Werten liegt die Rate der rektovaginalen Fisteln im Literaturbereich, während sich die Rate der vesikovaginalen Fisteln über diesem Niveau befindet. Allerdings gilt in der zitierten Studie die vesikovaginale Fistelrate nur bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium I bis III. In unserem Patientengut wiesen hingegen 1/5 der Patientinnen mit vesikovaginalen Fisten ein FIGO-Stadium IV auf. In Anbetracht des fortgeschrittenen FIGO-Stadiums IV (Überschreitung der Grenzen des kleinen Beckens, Einbruch in Harnblase und Rektum) sollten diese Fisteln ursächlich als tumorbedingt und nicht als strahleninduziert angesehen werden. Abschließend muss dazu erwähnt werden, dass sich die Entscheidung, ob eine Fistelbildung als Folge der Radiotherapie oder aufgrund einer Tumorprogression aufgetreten ist, für den Radiotherapeuten sehr schwierig gestaltet.

Die in der Literatur beschriebenen Osteoradionekrosen vor allem im Bereich der Femurköpfe bei Bestrahlung eines Zervixkarzinoms konnten in unserem Patientengut nicht nachgewiesen werden (Höller et al., 2001).

Die Untersuchung der Spätfolgenraten getrennt nach dem Therapieregime zeigt niedrigere Spätfolgenraten in Bezug auf Vagina, harnableitendes und gastrointestinales System bei einer alleinigen perkutanen Radiatio. Appliziert man zusätzlich zur perkutanen Therapie eine Brachytherapie, steigt die Spätfolgenrate von Vagina, Gastrointestinaltrakt und harnableitendem System an. Demzufolge stellt sich in der vorliegenden Untersuchung die Brachytherapie ebenfalls als limitierender Faktor bezüglich der Spätfolgenrate dieser Risikoorgane dar. Dies bestätigt die Literatur (Scherer und Sack, 1989; Baltzer, 2000; Kucera, 2001).

Die weitere Untersuchung der Abhängigkeit der Spätfolgenrate von der applizierten Afterloadingdosis bei gleicher perkutaner Dosis bei Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie unterstreicht ebenfalls diesen Aspekt. Es zeigt sich, dass eine Afterloadingdosis von 36 Gy die niedrigsten Spätfolgenraten nach 5 Jahren in Bezug auf Vagina, nach 4 Jahren bezüglich des Gastrointestinaltraktes und nach 3 Jahren bezüglich des harnableitenden Systems aufweist. Sowohl bei höheren als paradoxerweise auch bei niedrigeren Afterloadingdosen steigt die Nebenwirkungsrate an. Der Anstieg der Nebenwirkungsrate bei zunehmender Afterloadingdosis steht im Einklang mit der Literatur, welche beispielsweise 4 % Spätfolgen am Rektosigmoid bei Gabe von weniger als 75 Gy auf dem Punkt A versus 9 % Spätfolgen am Rektosigmoid nach Gabe von mehr

als 75 Gy auf den Punkt A beschreibt (Perez, 1999). Der gleichsinnige Anstieg der Nebenwirkungsrate bei einer Afterloadingdosis kleiner 36 Gy könnte mit der niedrigen Fallzahl diskutiert werden.

Richtet man seinen Blick auf die Spätfolgenraten bezogen auf Vagina, harnableitendes und gastrointestinales System im Vergleich von zweidimensionaler und dreidimensionaler Bestrahlungsplanung, so zeigt sich die Tendenz der deutlich niedrigeren Spätfolgenraten bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung. Eine statistische Signifikanz konnte diesbezüglich noch nicht bestätigt werden, auch wenn grafisch schon eine Tendenz erkennbar ist. Dies könnte wiederum mit der Diskrepanz der Fallzahlen in den einzelnen Gruppen erklärt werden. Die tendenziell erniedrigten Spätfolgenraten bei der individuellen dreidimensionalen Bestrahlungsplanung bestätigen die Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse der Patientinnen sowie der Toleranzdosen der im Bestrahlungsgebiet liegenden Risikoorgane Harnblase, Darm und Vagina.

Eine weitere Untersuchung sollte einen möglichen Zusammenhang zwischen der Belastungsmessung in Harnblase und Rektum mittels Messsonden und der Spätfolgenrate an diesen beiden Organen zur Darstellung bringen. Entgegen der Literatur zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Dosisbelastung an Harnblase und Rektum bei Patientinnen mit Spätfolgen und ohne Spätfolgen an diesen Organen (Choy et al., 1993; Takeshi et al., 1998; Shin et al., 1999; Chen et al., 2000). Es sollte jedoch erwähnt werden, dass die übliche Messung mit flexiblen Dosimetern ungenauer ist. Dies beruht auf der unterschiedlichen Sondenlage an der Rektumvorderwand bei jeder einzelnen Afterloadingbehandlung. Im Gegensatz zum Rektum ist die Sondenlage in der Harnblase relativ konstant, da diese durch eine Vorrichtung auf 6 cm Länge begrenzt wird. Zudem müssen die unterschiedlichen Füllungszustände der Harnblase und insbesondere des Rektums bei jeder Strahlenapplikation beachtet werden. Während die Füllungszustände der Harnblase durch Entleerung dieser vor jeder Afterloadingbehandlung annähernd gleich sind, unterliegen die Füllungszustände des Rektums größeren Schwankungen.

Abschließend bleibt noch anzumerken, dass im vorliegenden Patientengut bei jeder Afterloadingbehandlung lediglich die Rektumdosis gemessen wurde. Die Dosis in der Harnblase wurde aufgrund der iatrogenen Manipulation an Harnröhre und Harnblase und der damit verbundenen erhöhten Infektionsgefahr lediglich bei jeder 2. Afterloadingbehandlung ermittelt.

## 7.5 Ausblick

Zusammenfassend kann abgeleitet werden, dass sich die Technik der individuellen dreidimensionalen Planung einer Strahlentherapie im Bereich des Beckens bei Patientinnen mit einem Karzinom der Cervix uteri vor allem bezüglich der verbesserten Nebenwirkungsrate bewährt hat.

Die unsererseits angewendete kombinierte Radiotherapie mittels Gegenfelder und meist nachfolgender biaxialer Pendelung sowie einer individuell geplanten intrakavitären Brachytherapie stellt aufgrund der o.g. Ergebnisse eine vernünftige Alternative zur Radiotherapie mit alleinigen Stehfeldern und einem zentralen Mittelblock sowie einer nachfolgenden Afterloadingbehandlung dar.

Seit Ende der 90-iger Jahre etablieren sich weitere Therapieverfahren des Zervixkarzinoms. Vor allem eine kombinierte Radiochemotherapie lässt laut Studienlage vielversprechende Verbesserungen von Überlebens- und Rezidivraten erkennen (Keys et al., 1999; Morris et al., 1999; Rose et al., 1999).

Durch die Weiterentwicklung dieser Therapieform sowohl auf radiotherapeutischem als auch auf chemotherapeutischem Sektor und deren vielfältige Kombinationsmöglichkeiten [z.B. Thermoradiotherapie (Harima et al., 2001)] sind in Zukunft weitere Verbesserungen bezüglich Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten zu erwarten. Des Weiteren sollte besonderes Augenmerk auf die Prävention und Früherkennung von Zervixkarzinomen gelegt werden.

## 8 Schlussfolgerungen

Das Zervixkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Genitalkarzinom der Frau und nach Mamma-, kolorektalem Karzinom, Endometrium-, Bronchial-, und Ovarialkarzinom die sechsthäufigste maligne Tumorentität des weiblichen Geschlechtes.

Es kann derzeit mit guten Ergebnissen mittels operativen, radio- und chemotherapeutischen Techniken behandelt werden. Einige alternative Therapieformen (Hyperthermie) zeigen ebenfalls unter Studienlage vielversprechende Ergebnisse.

Eine hohe Bedeutung muss der Wahl der günstigsten Therapiemethode für die Patientin mit einem Zervixkarzinom in Abhängigkeit von Tumorstadium und individueller Faktoren (Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Metastasen) beigemessen werden.

Im FIGO-Stadium III und IVa, sowie oftmals im FIGO-Stadium IIb stellte die alleinige Radiotherapie die Therapie der Wahl dar. Im Literaturvergleich liegen die 5-JÜLR, vor allem aber die Rezidiv- und Nebenwirkungsraten der eigenen Untersuchung im angegebenen Literaturbereich.

Besonderes Augenmerk wurde auf den Vergleich der Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten bezüglich zwei- und dreidimensionaler Bestrahlungsplanung gelegt. Bei der individuellen dreidimensionalen Bestrahlungsplanung konnte eine deutliche Abnahme der Nebenwirkungs- und Spätfolgenrate erzielt werden. Die erhoffte Zunahme der Überlebensraten der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung konnte lediglich in einzelnen Analysen gezeigt werden. Hierfür ist die Ursache vornehmlich in den niedrigen Fallzahlen sowie in den unterschiedlichen Gruppenkonstellationen zu suchen.

Zusammenfassend stellt die dreidimensionale Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer anschließenden Teletherapie über Gegenfelder und einer biaxialen Pendelung sowie einer nachfolgenden Afterloadingtherapie vor allem bezüglich der Nebenwirkungsrate eine sinnvolle und effektive Therapiemöglichkeit des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms dar.

Die Nebenwirkungen und Spätfolgen wirken sich auf die Lebensqualität der Patientin während und nach einer Radiotherapie aus. Reduzierte Nebenwirkungsraten und abgeschwächte Symptome tragen maßgeblich zum Therapieerfolg für die Patientin bei.

Bezüglich der FIGO-Stadien konnten in den frühen Stadien hohe Überlebensraten (5-JÜLR im FIGO-Stadium I von 82,8 %) ermittelt werden. Mit fortgeschrittenerem Tumorstadium nahmen die Überlebensraten ab und die Rezidivraten zu. Diese Konstellation beweist, dass

die Frühdiagnostik und die Prävention möglicher Risikofaktoren einen noch höheren Stellenwert im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen einer Frau haben sollte. Je früher die Tumorerkrankung diagnostiziert wird, desto höhere Überlebensraten und Rezidivfreiheiten können erzielt werden.

Der Vergleich einer Tele-Brachytherapie (kombinierte Radiotherapie) gegenüber einer alleinigen perkutanen Radiotherapie zeigt deutliche Überlebensvorteile der Tele-Brachytherapie bei allerdings erhöhter Nebenwirkungsrate. Vor allem die Afterloadingbehandlung stellt sich als die maßgeblich zum Therapieerfolg beitragende Technik dar.

Ein großes Augenmerk gebührt weiterhin den postradiogenen Nachsorgeuntersuchungen der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Durch sie können progrediente Verläufe, Rezidivgeschehen, Metastasen und insbesondere die Nebenwirkungen adäquat diagnostiziert und die Patientinnen einer optimalen symptomorientierten Therapie (Schmerztherapie, konservative Therapieverfahren) zugeführt werden. Mit dem Einsatz neuer Substanzen in der Chemotherapie sowie durch additive oder potenzierende Effekte verschiedener Therapiearten werden die Nebenwirkungsraten zukünftig weitere Bedeutung erlangen. Ebenfalls sollte der psychosomatische Aspekt einer Tumorerkrankung und deren Therapiemöglichkeit berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann abgeleitet werden, dass anhand der Bestrahlungsplanungstechnik, vor allem bezüglich der verbesserten Nebenwirkungsraten, der positive Einfluss des technischen Fortschrittes in die klinische Routinetherapie gezeigt werden konnte. Trotz dieses positiven Trends muss in der Zukunft nach weiteren Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapieergebnisse gesucht werden. Diesbezüglich ist eine multimodale Betrachtungsweise erforderlich. Sowohl die Diagnostikstrecke (verbesserte Bildgebung, erweiterte Screeningprogramme, mögliche Impfprogramme), der radiotherapeutische Sektor (weitere Präzision der Bestrahlungsplanung mit Optimierung der Bestrahlungsdosis, des Bestrahlungsablaufes und der Bestrahlungstechnik) als auch der Einsatz kombinierter Therapiestrategien (verbesserte Radiochemotherapien, Einbezug alternativer Techniken (Hyperthermie)) bieten weitere Reservemöglichkeiten. Des weiteren muss die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen, Radiotherapeuten, Internisten, Anästhesisten und Pathologen einen noch höheren Stellenwert erlangen. Sie sollte allein im Sinne des optimalen Therapieerfolges für jede einzelne Patientin entsprechend der individuellen Gegebenheiten gesehen werden.

- Abb.1: Linearbeschleuniger zur perkutanen Bestrahlung
- Abb.2: Isodosenplan einer perkutanen Radiatio über opponierende Gegenfelder
- Abb.3: Isodosenplan einer perkutanen Radiatio über Mehrfeldtechnik (4-Felder)
- Abb.4: Afterloadinggerät
- Abb.5: Isodosenplan einer Afterloadingtherapie beim Zervixkarzinom (6 Gy Punkt A)
- Abb.6: Relative Häufigkeiten des Diagnosealters
- Abb.7: Mittelwerte des Diagnosealters der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.8: Prozentuale Verteilung der FIGO-Stadien
- Abb.9: Relative Häufigkeiten der positiven regionalen Lymphknoten der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.10: Relative Häufigkeit der differenzierten regionalen positiven Lymphknoten der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.11: Verteilung der histologischen Typen
- Abb.12: Verteilung der Malignitätsgrade (Grading) im Gesamtkrankengut
- Abb.13: Gradingverteilung der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.14: Anamnesesympptome im Gesamtkrankengut
- Abb.15: Relative Häufigkeiten der beim Korpuskarzinom bekannten Risikofaktoren
- Abb.16: Relative Häufigkeiten der Anamnesedauer
- Abb.17: Überlebensrate im Gesamtkrankengut bei Tod am Tumor
- Abb.18: Überlebensraten im Gesamtkrankengut
- Abb.19: Überlebensraten der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.20: Überlebensraten der Patientinnen mit und ohne Rezidiv
- Abb.21: Einschätzung am Therapieende nach FIGO-Stadien getrennt
- Abb.22: Überlebensraten der Strahlentherapieregime
- Abb.23: Überlebensraten nach Bestrahlungsplanungssysteme
- Abb.24: Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy
- Abb.25: Überlebensraten getrennt nach Afterloadingdosen
- Abb.26: Rezidivarten im Gesamtkrankengut
- Abb.27: Relative Häufigkeit der Rezidive der einzelnen FIGO-Stadien
- Abb.28: Differenzierte Rezidive der einzelnen FIGO-Stadien

- Abb.29: Rezidivfreiheit im Gesamtkrankengut
- Abb.30: Rezidivfreiheiten der FIGO-Stadien
- Abb.31: Rezidivfreiheiten der Malignitätsgrade (Grading)
- Abb.32: Rezidivfreie Raten der Bestrahlungsplanungssysteme
- Abb.33: Rezidivfreies Überleben bei Ereignis Tod am Tumor
- Abb.34: Rezidivfreies Überleben bei Ereignis alle Todesursachen
- Abb.35: Rezidivfreie Überlebensraten der FIGO-Stadien
- Abb.36: Rezidivfreie Überlebensraten des Diagnosealter
- Abb.37: Rezidivfreie Überlebensraten der Strahlentherapieregime
- Abb.38: Rezidivfreie Überlebensraten getrennt nach Afterloadingdosen  
bei perkutaner Dosis  $\leq 45$  Gy
- Abb.39: Nebenwirkungen einer primären Strahlentherapie
- Abb.40: Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf die Vagina
- Abb.41: Strahlenbedingte Hautveränderungen nach WHO-Graden
- Abb.42: Harnabflussverzögerung laut ING nach Strahlentherapie
- Abb.43: Mögliche Spätfolgen der Strahlentherapie
- Abb.44: Motilitätsstörungen am Darmtrakt
- Abb.45: Spätfolgenrate der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich der Vagina
- Abb.46: Spätfolgenrate der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich des Harntraktes
- Abb.47: Spätfolgenrate der Bestrahlungsplanungssysteme bezüglich des  
Gastrointestinaltraktes
- Abb.48: Spätfolgenrate der Strahlentherapieregime bezüglich der Vagina
- Abb.49: Spätfolgenrate der Strahlentherapieregime bezüglich des harnableitenden  
Systems
- Abb.50: Spätfolgenrate der Strahlentherapieregime bezüglich des  
Gastrointestinaltraktes
- Abb.51: Vergleich Gesamtbelastungsmessungen bei Patientinnen mit und ohne  
Spätfolgen an Harntrakt
- Abb.52: Vergleich Gesamtbelastungsmessungen bei Patientinnen mit und ohne  
Spätfolgen am Gastrointestinaltrakt



## 10 Tabellenverzeichnis

Tab.1:	Vergleich der 5-JÜLR zwischen alleiniger Operation und primärer Radiotherapie
Tab.2:	Zytologischer Befund, Papanicolaou (Pap) und vermuteter histologischer Befund (Pfleiderer et al., 2000)
Tab.3:	Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO 1994 (Pfleiderer et al., 2000)
Tab.4:	Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung modifiziert nach Burghardt et al., 1993
Tab.5:	Vergleich der 5-JÜLR von Radikal-OP und definitiver Radiotherapie in den Stadien Ib und IIa in zwei randomisierten Studien
Tab.6:	Vergleich der Überlebensraten Radiochemotherapie vs. Radiotherapie
Tab.7:	Vergleich der Lokalrezidivraten Radiochemotherapie vs. Radiotherapie
Tab.8:	Akute Nebenwirkungen an Gastrointestinaltrakt, Harnblase und Vagina
Tab.9:	Stadienverteilung innerhalb der einzelnen Altersklassen in %
Tab.10:	Lokalisation der regionalen Lymphknoten
Tab.11:	Anamnesesympptome des harnableitenden Systems
Tab.12:	Überlebensraten nach Diagnosealter
Tab.13:	Überlebensraten der Malignitätsgrade (Grading)
Tab.14:	Überlebensraten nach Einschätzung am Therapieende
Tab.15:	Von perkutaner Dosis abhängige Überlebensraten der Patientinnen mit einer Tele-Brachytherapie
Tab.16:	Von perkutaner Dosis abhängige Überlebensraten der Patientinnen mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie
Tab.17:	Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei perkutaner Dosis > 45 Gy
Tab.18:	Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme einer Tele-Brachytherapie
Tab.19:	Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme bei alleiniger perkutaner Radiatio
Tab.20:	Überlebensraten getrennt nach Afterloadingdosen bei einer perkutanen Dosis $\leq 45$ Gy
Tab.21:	Rezidivfreiheiten und Diagnosealter

Tab.22:	Rezidivfreiheiten der Strahlentherapieregime
Tab.23:	Rezidivfreie Raten bei einer Tele-Brachytherapie
Tab.24:	Rezidivfreie Raten bei alleiniger perkutaner Therapie
Tab.25:	Rezidivfreie Raten der Afterloadingdosen
Tab.26:	Rezidivfreie Raten der Afterloadingdosen bei perkutaner Dosis $\leq 45$ Gy
Tab.27:	Rezidivfreie Überlebensraten der Malignitätsgrade (Grading)
Tab.28:	Rezidivfreie Überlebensraten der Bestrahlungsplanungssysteme
Tab.29:	Radiogen bedingte Vaginalveränderungen
Tab.30:	Harnabflussstörungen
Tab.31:	Spätfolgenrate der Vagina bei perkutaner Dosis $\leq 45$ Gy getrennt nach Afterloadingdosen
Tab.32:	Spätfolgenrate des harnableitenden Systems bei perkutaner Dosis $\leq 45$ Gy getrennt nach Afterloadingdosen
Tab.33:	Spätfolgenrate des Gastrointestinaltraktes bei perkutaner Dosis $\leq 45$ Gy getrennt nach Afterloading
Tab.34:	5-JÜLR im FIGO-Stadium II
Tab.35:	5-JÜLR im FIGO-Stadium III
Tab.36:	Vergleich der 5-JÜLR zwischen den Subtypen im FIGO-Stadium II
Tab.37:	Vergleich der 5-JÜLR zwischen den Subtypen im FIGO-Stadium III

## 11 Literaturverzeichnis

Annweiler H und Sack H: Cervix uteri. In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): Strahlentherapie: Radiologische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg New, York (1996) S. 589-627

AWMF online. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.[Informationszentrum für Standards in der Onkologie]. AWMF-Leitlinien-Register 032/033 In: Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage

Baltzer J (1999) Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. Gynäkologe 32:261-272

Baltzer J, Lohe KJ, Kopcke W und Zander J (1984) Die operative Behandlung des Zervixkarzinoms. Geburtshilfliche Frauenheilkd. 44:279-285

Baltzer J, Meerpohl HG und Bahnsen J: Praxis der gynäkologischen Onkologie. Thieme, Stuttgart (2000) S. 158-195

Batzler WU, Baumgardt-Elms C, Eisinger B et al.: Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends. Statistisches Landesamt Saarbrücken, Braun Druck Riegelsberg 1997

Becker N und Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik 1981-1990. Springer, Berlin (1995)

Benedt J, Oldicino F, Maissonneuve P, Severi G, Greasman W, Shepherd J, Sideri M and Pecorelli S (1998) Carcinoma of the cervix uteri. J Epidemiol. Biostat. 3:5-34

Bjørn H, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Strickert T, Tingulstad S, Lorenz E and Onsrud M (2000) Primary treatment of cervical carcinoma. Ten years experience from one Norwegian health region. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Bonner Manual zur strahlentherapeutischen Behandlung des Cervixkarzinoms 11/2001  
[www.meb.uni-bonn.de/radiologie/Strahlentherapie/Cervix\\_Leitlinie.html](http://www.meb.uni-bonn.de/radiologie/Strahlentherapie/Cervix_Leitlinie.html)

Braillet I, Horiot JC, Pigneux J et al. (1997) Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: an uptake and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:969-978

Brinton LA: Epidemiology of cervical cancer – overview. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Maheus A (Hrsg.): *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. IARC, Lyon (1992) S. 3-23

Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K and Fraumeni JF (1987) Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:23-30

Budach W und Zimmermann JS: Haut. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.): *Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 114-129

Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM and Kindermann G: *Surgical gynecologic oncology*. Thieme, Stuttgart, New York (1993)

Carlson V, Delcos L, Fletcher GH (1967) Distant metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 88:961-966

Chang TC, Lai CH, Hon IH et al. (2000) Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristin, bleomycin and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB, IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 18:1740-1747

Chatani M, Matagoshi Y, Masaki N et al. (1994) Long Term Follow-up Results of High-Dose-rate remote Afterloading Intracavitary Radiation Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix. *Strahlenther. Oncol.* 170 (5):269-276

Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT and Lin FJ (2000) The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jul 1; 47 (4):955-961

Choy D, Wong LC, Sham J, Ngan NY and Ma HK (1993) Dose-tumor response of carcinoma of cervix: an analysis of 594 patients treated by radiotherapy. *Gynecol Oncol* Jun; 43 (3): 311-317

Coleman RL, Keeney ED, Friedman RS, Burke TW, Eifel PJ and Rutledge FN (1994) Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol* 55:29-35

Dall P und Bender HG (2000) Onkologische Nachsorge in der gynäkologischen Praxis. *Gynäkologe* 33:489-493

DeVita VT, Hellmann S and Rosenberg SA: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins 6<sup>th</sup> Edition, Chapter 36.2 S. 1526-1550

Dörr W und Trott KR: Strahlenbiologie der Normalgewebe. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.): *Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 9-23

Dunst J (1999) Zervixkarzinom: Simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin verbessert Überleben. *Onkologie* 5:935-938

Dunst J und Hänsgen G (2001) Radio- und Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Onkologie* 7:854-863

Eifel PJ, Burke TW, Morris M and Smith TL (1995) Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 59:38-44

Eifel PJ, Morris M and Oswald MJ (1990) Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognosis and pattern of failure in 267 cases. *Cancer* 65:2507-2514

Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW and Lockett MA (1992) Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Bio Phys* 24:197

Feyer P und Dörr W: Bedeutung des Allgemeinzustandes. In: Dörr W, Zimmermann JS und Seegenschmiedt MH (Hrsg.): Nebenwirkungen in der Radioonkologie. *Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 73-79

Feyer P, Seegenschmiedt MH und Oberste-Beulmann S: Prophylaxe von Nausea und Emesis. In: Dörr W, Zimmermann JS und Seegenschmiedt MH (Hrsg.): Nebenwirkungen in der Radioonkologie. *Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 103-113

Fowler JF and Lindstrom MJ (1992) Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:457-467

Friedberg V(1998) Operative therapy for stage IIb cervical cancer. In: Burghardt E and Monaghan (Hrsg.): Operative treatment of cervical cancer. *Bailliers Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere`s Clin ObstetGynaecol 2:973-980

Hammer J, Zoidl JP, Altendorfer C, Seewald DH, Track C, Stummvoll W and Labeck W (1993) Combined external and high dose rate intracavitary radiotherapy in the primary treatment of cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 27:66-68

Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y and Sawada S (2001) A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 17 (2):97-105

Heilmann V und Kreienberg R (2001) Therapie der fortgeschrittenen Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. *Onkologe* 7:864-874

Herrmann T, Jakubek A and Trott KR (1994) The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Oncol* 170:545-549

Hirsch HA, Käser O und Ikle FA: Atlas der gynäkologischen Operationen. Thieme, Stuttgart, 1995

Höckel M und Knappstein PG: Uterine cervix in multimodality therapy in gynecologic oncology. In: Sevin BK, Knappstein PG, Köchli OR (Hrsg.): Multimodality Therapy in Gynecologic Oncology. Thieme, Stuttgart, New York (1996) S. 82-134

Holcomb K, Gabbur N, Tucker T, Matthews RP, Lee YC and Abulafia O (2001) 60Cobalt vs. linear accelerator in treatment of locally advanced cervix carcinoma: a comparison of survival and recurrence patterns. Eur J Gynaecol Oncol 22(1):16-9

Höller U, Hoecht S, Wudel E und Hinkelbein W (2001) Osteoradionekrosen nach Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren. Strahlenther Oncol 177: 291-295

Holthusen H (1936) Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. Strahlenther 57:254-269

Horiot JC: Results of Radiotherapy alone in the treatment of 1485 cases of cancer of the cervix. In: K.Tungsubutra (Hrsg.): Diagnosis and treatment of carcinoma of the cervix in development areas. Proceedings of the international working party meeting in Thailand. Hilger, Bristol (1985) S. 33-39

Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H et al. (1988) Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletchers guidelines: A French cooperative study of 1383 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:605-611

Hornback NB, Shidnia H and Shupe RE (1986) Advanced IIIb cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. Gynecol. Oncol. 3:160-167

Hreshchshyn MM, Aron BS and Borobow RC (1979) Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIb and IV cervical cancer confined to the pelvis. IJROBP 5:317-322

IARC Monograph (1995) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomavirus, IARC, Lyon S.64

ICRU 38 International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, Report 38. Bethesda, MD: ICRU, 1985

Janser JC, Rodier JF and Vergnes Y (1994) La place de exenterations pelviennes dans le traitement de recidives des cancers du col uterin. Apropos de 41 cas operes. Chirurgie 120:409-415

Kagei K, Shirato H, Nishioka T, Kitahara T, Suzuki K, Tomita M, Takamura A, Arimoto T, Matsuoka S, Mizoe JE, Sakuragi N, Fujimoto S and Miyasaka K (1998) High-dose-rate intracavitary irradiation using linear source arrangement for stage II and III sqamous cell carcinoma of uterine cervix. Radiotherapy and Oncology 47 (2):207-213

Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Poschauko J, Pickel H and Hackl A (1997) Carcinoma of the cervix: analysis of complication after primary external beam radiation and IR 192 HDR brachytherapy. Radiother Oncol 42 (2):143-153

Keys HM, Bundy BN, Stehmann FB et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340:1154-1161

Kimmig R, Hillemanns P, Burges A und Hepp H: Fertilitätserhaltung bei gynäkologischen Malignomen: Risikobezogene Therapiestrategien. Forum, S. Karger Basel (1999)

Köhler C, Altgassen C, Hertel H, Hawary T EL., Possover M und Schneider A (2001) Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Onkologe 7:842-853

Komaki R, Brickner TJ, Tanlon AL et al. (1995) Long term results of treatment of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978 and 1983: Patterns of care study (PCS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:973-982



Kreienberg R (1999) Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. Operative Therapie. Gynäkologie 32:280-290

Krook JE, Moertel CG and Gunderson LL (1991) Effektive surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324. 11:709

Kucera H (1980) Radiation therapy of cancer of the cervix, corpus uteri and vagina at the 1<sup>st</sup> University Clinic of Gynecology in Vienna from 1950 to 1979 (author`s transl). Strahlentherapie 156:590-597

Kucera H, Potter R, Knocke TH, Baldass M and Kucera E (2001) High-dose versus low-dose rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer. Wien Klin Wochenschr 113(1-2):58-62

Landoni F, Manco A, Colombo A et al. (1997) Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 350:535-540

Lawhead RA, Clark DGC and Smith DH (1989) Pelvic exenterations for recurrent or persistent gynecologic malignancies: a 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol 33:279

Lindegaard JC, Thranov IR and Engelholm SA (2000) Radiotherapy in the management of cervical cancer elderly patients. Radiotherapy and Oncology 56 (1):9-15

Logsdon MD and Eifel PJ (1999) Figo IIIB sqamous cell carcinoma of the cervix: an anylisis of prognostic factors emphasizing in balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:763-775

Lovidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, Chawapun N and Sukthomya V (2000) High-dose-rate afterloading brachytherapy of the cervix: an experience of 192 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys Mar 15; 46 (5):1185-1191

Maaßen V und Baltzer J: Malignome der Cervix uteri. In: Bender HG (Hrsg.): Gynäkologische Onkologie. Thieme, Stuttgart 1991

Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A and Mangioni C (1999) Radical Hysterektomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 9 (4):295-301

Meerpohl HG: Zervixkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): *Kompodium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1999 S. 1575- 1620

Möbus V, Uleer C und Kreienberg R (2001) Systemische Therapie des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 7:880-888

Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para- aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-1143

Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J and Whelan S: *Cancer incidence in five continents*. IARC, Lyon (1987) S.5.

Numa F, Ogata H, Suminami N et al. (1997) Pelvic exenteration for the treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 259:133-138

Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG and Anderson B (1997) Randomized trial cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus Ifosfamide in advanced sqamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 15:165-171

Overgaard J, Bentzen S and Kolstad P (1989) Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *IJROBP*:1069-1072

Parkin DM, Laara E and Muir CS (1988) Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancer in 1980. *Int J Cancer* 41:184-197

Perez CA: Carcinoma of the uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW (Hrsg.): *Principles and Practice of radiation oncology*. Lippincott, Philadelphia (1987)

Perez CA, Grigsby PW and Camel HM (1995) Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:703-716

Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS and Williamson J (1999) Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jul 1; 44 (4):855-866

Pernot M, Hofstetter S, Peiffert D et al. (1995) Etude statistique d'une série de 672 carcinomes du col utérine. Resultats et complications selon l'âge et les modalités de traitement. *Bull Cancer Paris* 82:568-581

Pettersson F (1988) Adenocarcinoma of the uterine cervix. Chances Incidence? A Cancer Registry study Vortrag. Meeting Society of pelvic surgeons, October 1988, Toronto

Pettersson F (1994) Annual report on the results of treatment in gynecological cancer, vol 22, Radiumhemmet, Stockholm

Pfleiderer A (1996) Zur gynäkologischen Onkologie und operativen Gynäkologie im Alter. *Gynäkologe* 29:770-774

Pfleiderer A (1999) Diagnose und Therapie des Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe* 32:964-973

Pfleiderer, A: Maligne Tumoren des Uterus. In: Pfleiderer A, Breckwoldt M und Martius G (Hrsg.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 192-195

Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V et al. (1977) Hydroxyurea as a radiation sensitizer in woman with carcinoma of the uterine cervix- a randomized double blind study. *Amer J Obstet Gynecol* 129:379-383

Potter R, Knocke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A and Kucera H (2000) Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the Preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. Cancer Radiother Mar-Apr; 4 (2):159-172

Preiß J, Dornoff, W, Hagmann FG und Schmieder A: Onkologie 2002/2003. Empfehlungen zur Therapie. W. Zuckerschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, New York (2002) S. 196-200

Pschyrembel: Medizinisches Wörterbuch. Nikol Verlagsgesellschaft mbH Hamburg (1994)

Richter E und Feyerabend T: Grundlagen der Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1996)

Roberts KB, Urdaneta N, Vera R et al. (2000) Interim analysis of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Cancer 90:206-223

Rotte K (1985) Klinische Ergebnisse der Afterloading-Kurzzeittherapie im Vergleich zur Radiumtherapie. Strahlentherapie 161:323-328

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340:1144-1153

Sack H und Thesen N: Bestrahlungsplanung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1993) S. 188-197

Scherer E und Sack H: Strahlentherapie. Eine Einführung in die radiologische Onkologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989)

Schneider A (2002) Nachweis humaner Papillomaviren- Prävention des Zervixkarzinoms. Gynäkol. Prax. 26:607-612

Schneider A, Dürst M, Jochmus I und Gissmann L (1999) Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 32:247-260

Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I und Gissmann L (2001) Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. Onkologe 7:814-826

Schneider A, Krause N, Kühne-Heid R und Nöschel H (1996) Erhaltung der Fertilität bei frühem Zervixkarzinom: Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie. Zentralbl Gynäkol 118:6-8

Schnürch HG und Bender HG (1999) Möglichkeiten der Rezidivbehandlung des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 32:312-321

Schnürch HG, Beckmann MV, Miller S und Bender HG (1996) Exenterationen bei gynäkologischen Malignomen. Arch Gynecol Obstet 258 [Suppl]:177

Schrader R, Bahnsen J und Schrader D (1994) Messung des Abstandes der Rektumschleimhaut von einem gynäkologischen Afterloadingapplikator beim Collumkarzinom. Strahlenther. u. Oncol. 170:103-106

Schulz-Wendtland R, Bauer M, Teufel G, Ladner HA und Henne KW: Zervixkarzinomrezidive und ihre Behandlung an der Universitätsfrauenklinik Freiburg und ihre Behandlung in den Jahren 1976 bis 1985. In: Meerpohl HG, Pfleiderer A, Profous CZ (Hrsg.): Das Rezidiv in der gynäkologischen Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1990) S. 159-168

Schwartz SM and Weiss NS (1986) Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. AM J Epidemiol 124:1045-1047

Shin KH, Huh SJ, Chie EK, Choi DR, Lim DH, Kim MK, Lee KC, Kim DY and Ahn YC (1999) Analysis of correlation between rectal complications and rectal Dose following high dose rate intracavitary radiotherapy in Patients with uterine cervix cancer: in vivo dosimetric analysis. Radiat Med Jul-Aug; 17 (4):289-293

Sivridis E, Fox H and Buckley CH (1998) Endometrial Carcinoma: two or three entities. *Int J Gynaecol Cancer* 8:183-188

Skladowski K, Law MG, Maciejewski B et al. (1994) Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration. *Radiother Oncol* 30:109-120

Sommer H, Kloetzer KH, Kob D und Nöschel H (1984) Treatment results with malignant cervical cancer in Department of medicine of the Friedrich Schiller University in Jena in 1965 to 1976. IV. An evaluation of primary radiological therapy via contact and percutaneous irradiation. *Zentralbl Gynäkol* 106 (7):467-472

Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, Teppei S, Tadayoshi M, Akira M and Katsumi M (1998) Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for Stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May 1; 41(2):319-327

Vahrson G and Römer G (1988) 5-year results with HDR afterloading in cervix cancer: dependence on fractionation and dose. *Strahlenther Oncol* 82:139-146

Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Changchien CC, Huang EY, Wu JM and Chen CC (1997) High-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-IC) in treatment of cervical carcinoma: 5-year results and implication of increased low grade rectal complication on initiation of an HDR-IC fractionation scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May 1; 38 (2):391-398

Watson ER, Halnan KE and Dische S (1978) Hyperbaric oxygen and radiotherapy: a medical research council trial in carcinoma of the cervix. *Brit. J. Radiol.* 51:879-887

Weghaupt K und Kucera H (1980) Zur strahlentherapeutischen Behandlung des Gebärmutterhalskarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Strahlenfolgen am Darm. *Strahlentherapie* 154:78-83

Wendt TG (1998) Strahlentherapie im Alter. *Onkologe* 4:42-46

Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17:1339-1348

Winter R, Pickel H, Kapp K: Präneoplasien und Neoplasien der Cervix uteri. In: Bender HG, Diedrich K und Künzel W (Hrsg.): *Spezielle gynäkologische Onkologie*. Urban & Fischer, München, Jena (2001) S.100-145

Wulf J und Flentje M (1998) Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 4:153-166

Ylisen et al. (1985) Changing pattern of cervical carcinoma: a report of 709 cases of invasive carcinoma treated in 1970-1974. *Gynecol. Oncol.* 20:378-386

Zimmermann JS und Kummermehr J: Darm und Rektum. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.): *Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 149-156

Zimmermann JS, Dörr W und Seegenschmiedt MH: Nebenwirkungen in der Radioonkologie. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.): *Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel (2000) S. 24-32

## 12 Anhang

### 12.1 Erhebungsbogen

Afterloading - Nr.:		Diagnosealter:	
Krankenblatt - Nr.:		Anamnese (Monate):	
Name:		Symptome:	
Vorname:			
Geburtsdatum:	Letzte Regel:	Kinder:	

<b>OP - Datum:</b>  <b>PE:</b> Ringbiopsie: Konisation: TE ohne Adnexe: TE mit Adnexen: Supracervicale Amp.: Wertheim: Schauta:	<b>TNM - Stadium:</b>  <b>FIGO - Stadium:</b>  <b>Histologie:</b> Plattenepithel-Ca (verhorn./nicht verh.) Adeno-Ca Mischtypen Undiff. Ca  <b>Grading:</b>
--	--

<b>Perk. Strahlentherapie</b>		<b>Region:</b> Becken ( Parametr./ iliac. Lkn.) Tumorregion Paraaort. Lkn. Sonstiges
von:	bis:	
Gesamtdosis:	Gy	
Einzeldosis:	Gy	<b>Technik:</b> Telekobalt / Beschleuniger Gegenfelder (      Gy) Pendel (      Gy) Box (      Gy)
Fraktionierung:		

<b>Afterloading</b>	von:      bis:	<b>Belastungsmessungen:</b>
4 x 10 Gy <input type="checkbox"/>	<b>Dosierungspunkte:</b>	Blase gesamt:
5 x 8 Gy <input type="checkbox"/>	Sondenlänge:	Direktmessung:
8 x 5 Gy <input type="checkbox"/>	Corpusanteil (C):	Röntgen:
6 x 6 Gy <input type="checkbox"/>	Zervixanteil (Z):	einz. Max.-Wert:
	Vaginalanteil:	Rektum gesamt:
	Punkt My:	Direktmessung:
	Punkt A:	Röntgen:
	Sonstige:	einz. Max.-Wert:

<b>Therapieende</b>				Zystitis	Blutung	Schmerzen
CR	PR	NC	PR	Durchfall	Harnstau	Sonstiges
				Proktitis	Fistel	



## Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen

[illegible]

<b>Rezidiv / MTS</b>  Datum : Intervall : Lokalisat.:  Histologie:	<b>Rezidivtherapie</b>	<b>Therapieergebnis</b>
		<b>Komplikationen</b>

<b>Verstorben</b> Datum :                      Überl.-Zeit: Todesursache:	<b>Obduktionsbefund</b>
---	-------------------------

## 12.2

## Fragebogen

Zu Therapieergebnissen und Verträglichkeit einer primären Strahlentherapie bei Patienten mit einem Karzinom der Cervix uteri

**Patientin:** Frau geb. am:

wohnhaft in:

primäre Strahlentherapie: vom bis

### 1. Tumornachsorge: Spätfolgen

#### a) Sigma/Rektum

Datum:

- |              |           |       |
|--------------|-----------|-------|
| 1.Proktitis  | Grad..... | ..... |
| 2.Fistel     |           | ..... |
| 3.Stenose    |           | ..... |
| 4.Adhäsionen |           | ..... |

#### b) Blase/Ureter

Datum:

- |                 |           |       |
|-----------------|-----------|-------|
| 1.Zystitis      | Grad..... | ..... |
| 2.Harnstau      | Grad..... | ..... |
| 3.Schrumpfblase |           | ..... |

#### c) Sonstiges

Datum:

Lymphödem .....

#### e) weitere noch nicht benannte Nachwirkungen: (bitte mit Datumsangabe)

.....

.....

.....

.....

.....

## 2. Rezidiv/Metastasen:

**Datum:** .....

**Lokalisation:** .....

**Rezidivtherapie:** OP      erneute Radiatio      Chemotherapie      symptomatische

( )                      ( )                      ( )                      ( )

**Wann?.....Wo?.....**

### Therapieergebnis:

komplette Remission	partielle Remission	keine Veränderung	Tumorprogression
( )	( )	( )	( )

### 3. Verstorben:

**Datum:** .....

Todesursache:	Primum/Rezidiv/MTS ( )	andere Ursache ( )
---------------	---------------------------	-----------------------

**Obduktionsergebnis:** .....

.....

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

## Danksagung

*„Wenn man auf ein Ziel zugeht, ist es äußerst wichtig, auf den Weg zu achten. Denn der Weg lehrt uns am besten, ans Ziel zu gelangen und er bereichert uns, während wir ihn zurücklegen.“*

Paulo Coelho

In diesem Sinne möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Jürgen Füller bedanken. Danke für die vielfältige Unterstützung und die vielen richtungsweisenden Ratschläge ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Danke vor allem, dass Sie immer für mich Zeit fanden und mich in den richtigen Momenten ermutigten, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Danken möchte ich auch dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Jena, Herrn Prof. Dr. med. Schneider, für die freundliche Bereitstellung von Nachsorgedaten sowie den Chefärzten der auswärtigen Kliniken und den vielen Gynäkologen und Hausärzten, die trotz begrenzter Zeit, die Nachsorgefragebögen ausgefüllt haben.

Ein großer Dank gebührt den Mitarbeitern der Archive der Radiologie, Gynäkologie und dem Zentralarchiv in Burgau, die mir freundlicherweise immer die benötigten Akten bereitgestellt haben.

Bei Herrn Dr. Horn vom Institut für Mathematische Statistik der FSU Jena bedanke ich mich für die statistische Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz lieb bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, ohne deren unentwegten emotionalen und vor allem auch finanziellen Unterstützung diese Arbeit und mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Ganz lieben Dank auch an Claudia, Simone, Magdalena und Tina, die immer für mich da waren und mir durch ihre seelische und moralische Unterstützung aus manchen Stimmungstiefen geholfen haben.

Und nicht zu vergessen lieben Dank an Jens, der ebenfalls immer für mich Zeit hatte und alle „Computerprobleme“ - auch über 100 km Entfernung - gelöst hat.

Herrenhof, den 19.03.2003

## Lebenslauf

Name	Sandra Kalb
Geburtsdatum	13.07.1977
Geburtsort	Friedrichroda
Anschrift	Hauptstraße 3 D-99887 Herrenhof

## Schulbildung

1984 – 1991	POS „Grete Walter“, Georgenthal
1991 – 1996	Staatliches Gymnasium „Gleichense“, Ohrdruf
1996	Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulausbildung

Seit 01.10.1996	Studium der Humanmedizin	
	Friedrich-Schiller-Universität Jena	
1998	Ärztliche Vorprüfung	
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	
2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	
2002/2003	Praktisches Jahr	
1. Tertial:	Chirurgie	Zentralklinikum Suhl
2. Tertial:	Innere Medizin	Zentralklinikum Suhl
3. Tertial:	Gynäkologie/Geburtshilfe	Kantonales Spital Walenstadt

Herrenhof, den 19.03.2003

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich–Schiller–Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr PD Dr. med. habil. Jürgen Füller
- Herr Dr. Manfred Horn

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder mittelbar noch unmittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Herrenhof, den 19.03.2003